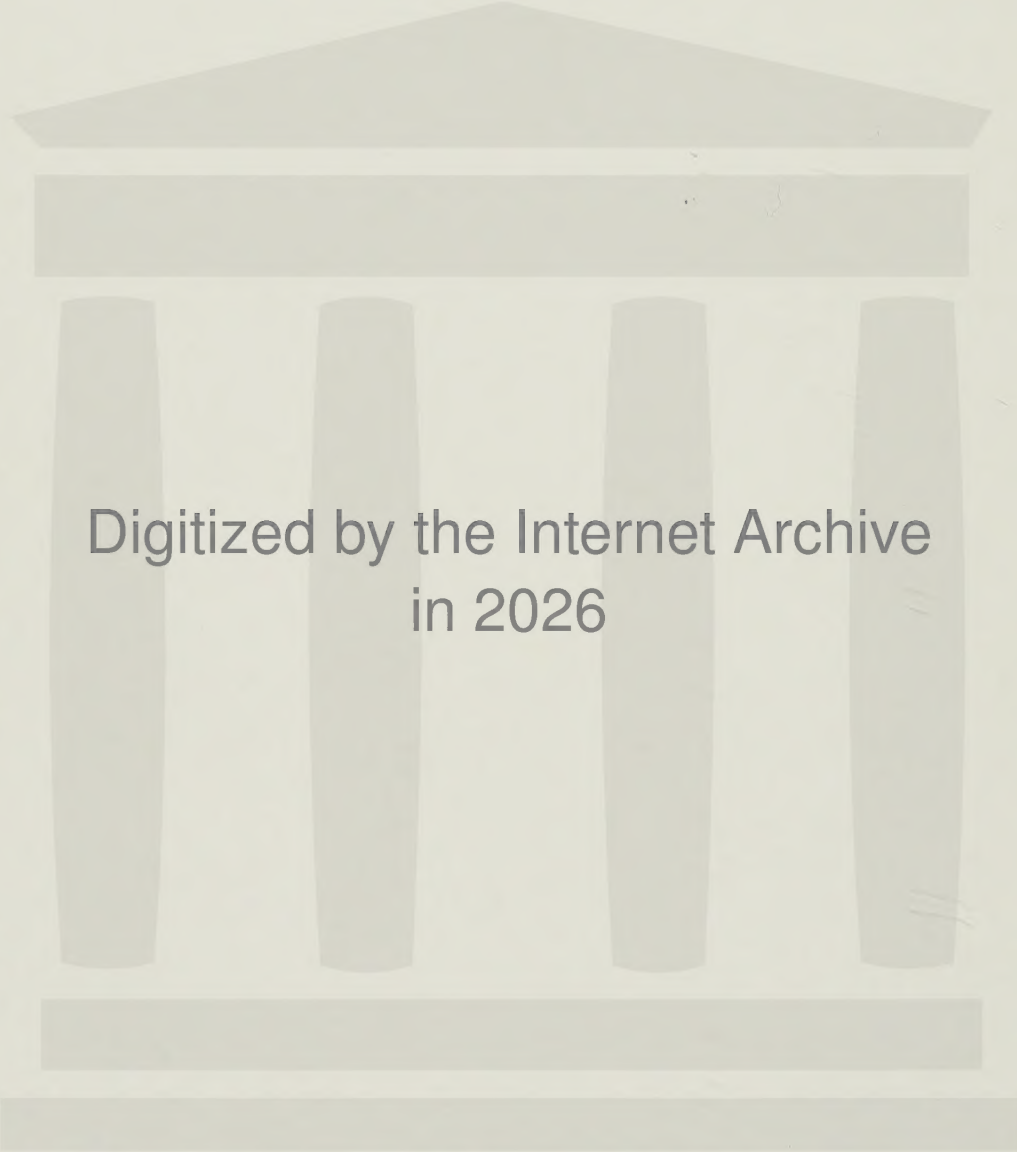


Aus
der Abteilung für Endokrinologie
der II. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg - Universität
Mainz

EINFLUSS DES BASALEN SOMATOSTATIN - SPIEGELS
AUF DEN ANSTIEG DES WACHSTUMSHORMONS IM
GROWTH - HORMONE - RELEASING - FACTOR - TEST
(GRF - TEST)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
dem Fachbereich vorgelegt
von Volker Kurtz
aus Völklingen / Saar

Mainz ~~1986~~
1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554422_0028

Aus
der Abteilung für Endokrinologie
der II. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg - Universität
Mainz

EINFLUSS DES BASALEN SOMATOSTATIN - SPIEGELS
AUF DEN ANSTIEG DES WACHSTUMSHORMONS IM
GROWTH - HORMONE - RELEASING - FACTOR - TEST
(GRF - TEST)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
dem Fachbereich vorgelegt
von Volker Kurtz
aus Völklingen / Saar

Mainz 1986

Dekan : Prof. Dr. med. M. Thelen

1. Gutachter : Priv. Doz. Dr. phil. nat. habil. U. Krause

2. Gutachter : Prof. Dr. med. J. Beyer

Tag der Promotion : 06. Mai 1987

INHALTS ÜBERSICHT

=====

	Seite
I. <u>Einführung</u>	.
I.1. Hypothalamo - Hypophysäres System	1
I.2. Wachstumshormon (GH)	3
I.3. Prolactin (PRL)	7
I.4. Adrenocorticotrophes Hormon (ACTH)	8
I.5. TSH, LH und FSH	9
I.6. Growth Hormone Releasing Factor (GRF)	10
I.7. GRF - Test	12
I.8. Somatomedine	15
I.9. Somatostatin (SRIF)	17
I.10. Fragestellung	20
I.11. Vorgehensweise	21
II. <u>Durchführung</u>	
II.1. Kriterien zur Probandenauswahl und Versuchsbedingungen	22
II.1.1. Einflüsse von Alter, Tageszeit, und Psyche	22
II.1.2. Einflüsse von Hormonen, Medikamenten, Ernährung	24
II.1.3. Einfluß der GRF - Dosis	25
II.2. Versuchsablauf	26

	Seite
II.3.	Laborarbeiten 829
II.3.1.	Blutzucker und Insulin 29
II.3.2.	ACTH und Cortisol 30
II.3.3.	TSH, LH und FSH 31
II.3.4.	Prolactin (PRL) 31
II.3.5.	Wachstumshormon (GH) 32
II.3.6.	Somatostatin (SRIF) 32
II.3.6.1.	Extraktion des SRIF 33
II.3.6.2.	Radioimmunologische Bestimmung des SRIF 35
III.	<u>Ergebnisse</u>
III.1.	Vorbemerkungen 44
III.2.	Unerwünschte Wirkungen 45
III.3.	Blutzucker und Insulin 46
III.4.	ACTH und Cortisol 50
III.5.	TSH, LH und FSH 55
III.6.	Prolactin (PRL) 62
III.7.	Wachstumshormon (GH) 65
III.8.	Somatostatin (SRIF) 70
IV.	<u>Diskussion</u>
IV.1.	Unerwünschte Wirkungen 74
IV.2.	Blutzucker und Insulin 75
IV.3.	ACTH und Cortisol 76
IV.4.	TSH, LH und FSH 78
IV.5.	Prolactin (PRL) 79

		Seite
IV.6.	Wachstumshormon (GH)	80
IV.7.	Somatostatin (SRIF)	87
IV.8.	Rolle des SRIF im GRF - Test	90
V.	<u>Zusammenfassung</u>	97
VI.	<u>Anhang</u>	
VI.1.	Tabellen	100
VI.2.	Abbildungen	115
VI.3.	Literatur	117
VI.4.	Abkürzungen	127
VI.5.	Nachwort	129
VI.6.	Lebenslauf	130

I. E I N F Ü H R U N G

=====

I.1. Hypothalamo - Hypophysäres System

Die Hirnanhangdrüse (Hypophyse) befindet sich am Boden des Zwischenhirnes in der Fossa hypophysialis des Keilbeines. Sie läßt sich in einen größeren endokrinen Vorderlappen (Adenohypophyse), einen kleineren neurosekretorischen Hinterlappen (Neurohypophyse), einen kleinen Mittellappen, dem beim Menschen bisher keine spezifische Funktion zugeordnet werden konnte, und den Hypophysenstiel (Infundibulum) unterteilen (53, 54, 55, 56, 57).

Die Neurohypophyse gilt als Speicher für die hypothalamischen Hormone Oxytocin und Adiuretin (53, 55, 56, 57).

Die Adenohypophyse ist als endokrine Drüse aufzufassen, deren acidophile Zellen Wachstumshormon (GH) und Prolactin (PRL) bilden; In den basophilen Zellen werden Follikel - Stimulierendes - Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH) und Thyroidea - Stimulierendes - Hormon (TSH) hergestellt, in den chromophoben Zellen Adrenocorticotrophes Hormon (ACTH).

Über das Infundibulum steht die Hypophyse

mit dem Hypothalamus, einem übergeordneten Kerngebiet des Zwischenhirnes, in Verbindung.

Durch das Infundibulum gelangen über die Nervenfasern des Tractus hypothalamo - hypophysialis die hypothalamischen Hormone Oxytocin und Adiuretin zur Neurohypophyse, sowie über die hypothalamo - hypophysären Portalgefäße verschiedene Steuerungshormone zur Adenohypophyse (53, 54, 55, 56, 57).

Auf die Steuerungsmechanismen zwischen Hypothalamus und Hypophyse wird in den folgenden Kapiteln noch näher eingegangen werden.

I.2. Wachstumshormon (GH)

Das Wachstumshormon wurde 1956 von Li und Papkoff aus Hypophysengewebe isoliert (58).

Im Jahre 1976 gelang die Aufklärung der Primärstruktur (59).

Zunächst ging man davon aus, daß es sich um ein einziges einkettiges Proteohormon von ca. 22000 daltons handelt, heute spricht man eher von einer Gruppe von Wachstumshormonen, die sich strukturell und zum Teil funktionell unterscheiden (60).

Die GH-Sekretion erfolgt unter der stimulierenden Wirkung des Growth-Hormone-Releasing-Factor (GRF) und der hemmenden Wirkung des Somatostatin (SRIF) in schlafabhängigem zirkadianem Rhythmus mit Maximum im Tiefschlaf (55, 56, 67). Die Halbwertszeit beträgt ca. 30 Minuten (57).

Neben ACTH und PRL gehört GH zu den hypophysären Stresshormonen. Stress kann die Tagessekretion um ein Mehrfaches steigern (54, 55, 56, 57).

Darüberhinaus gibt es viele weitere Faktoren, wie Alter, Ernährung, Medikamente, Blutzuckerspiegel und Spiegel einiger Hormone und Polypeptide, die die GH-Sekretion beeinflussen (54, 55, 56, 57).

Hier sind insbesondere die Östrogene zu nennen, die eine fördernde Wirkung haben. Dies führt bei unspezifischer Stimulation der Hypophyse mit L-Arginin bei

Frauen zu stärkerer GH-Ausschüttung als bei Männern. Innerhalb reiner Frauenkollektive ist die GH-Antwort in Phasen hoher Östrogenspiegel (Zyklusmitte) größer als zu Beginn der Monatsblutung (17, 18, 22).

Die Einnahme hormoneller Antikonzeptiva kann die basale GH-Sekretion um ca. 10 ng/ml steigern (57).

Auch hohe Spiegel an Glucocorticoiden und Schilddrüsenhormonen haben eine stimulierende Wirkung (7, 13).

Einen knappen Überblick über den Regelkreis des GH gibt die Abb. 1 (siehe Seite 6).

Näheres ist in den Kapiteln I.7. , II.1.1. und II.1.2. erläutert.

Die Funktionen der Wachstumshormone sind vielfältig:

a) Wachstumswirkung

Die Förderung des Längen- und Dickenwachstums von Knochen, Organen und Haut erfolgt teils durch direkten Angriff an der Zielzelle, teils durch Vermittlung der Somatomedine (vergl. Kap. I.8.).

Wachstum ist allerdings ein sehr komplexer Vorgang, bei dem darüberhinaus Insulin, Glucocorticoide, Sexual- und Schilddrüsenhormone, Ernährung und einige weitere Faktoren eine Rolle spielen (24, 25, 46, 56, 57).

b) anabole Wirkung

Durch vermehrte Einschleusung von Aminosäuren in die Zelle und Anregung der RNA-Bildung fördert GH die

Proteinbiosynthese (24, 25, 53, 55, 57).

c) lipolytische Wirkung

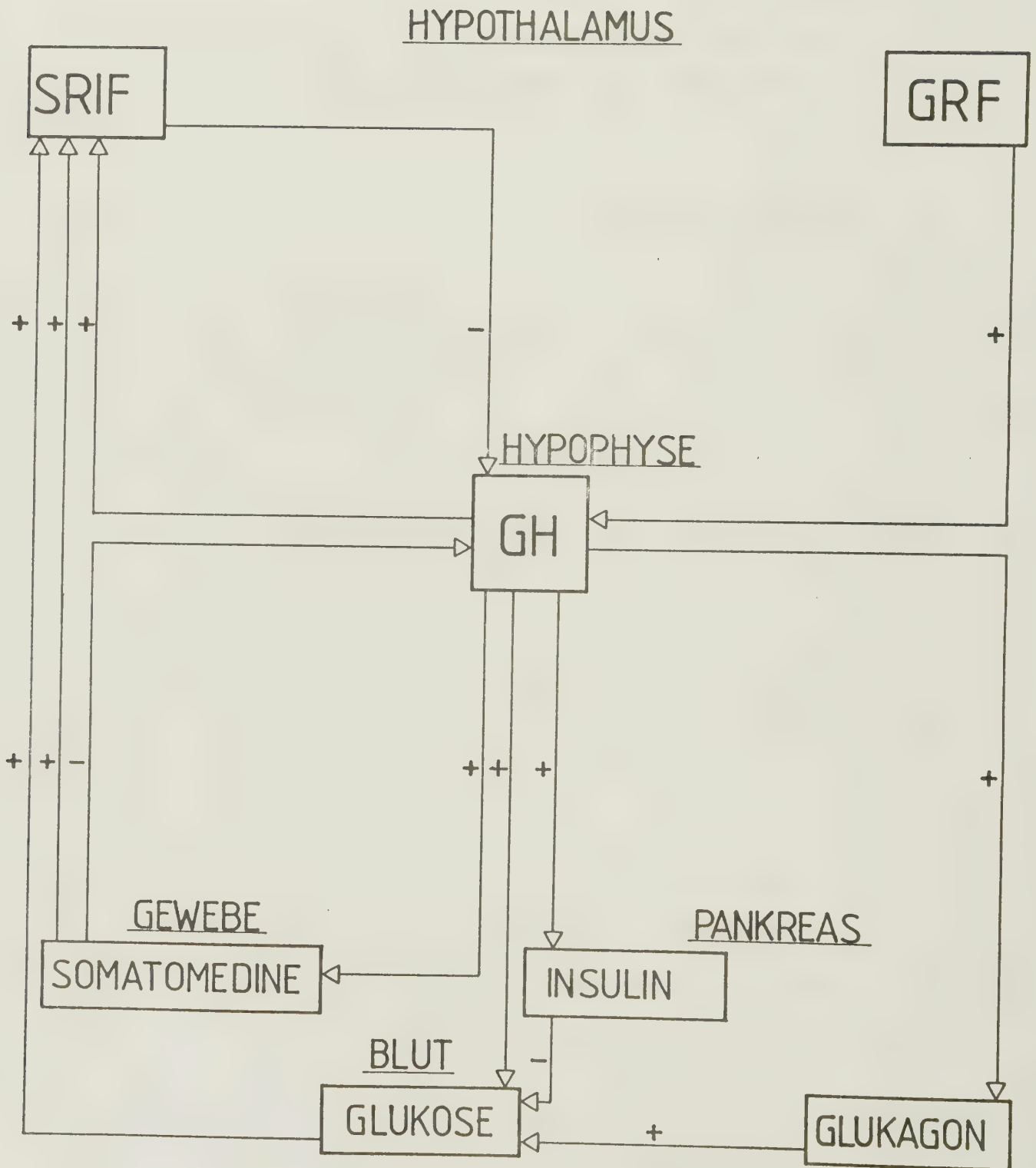
Durch Steigerung der Lipolyse wird die Konzentration freier Fettsäuren im peripheren Blut erhöht (24, 25, 46, 53, 55, 57).

d) diabetogene Wirkung

Über einen postrezeptorischen Mechanismus hemmt GH die Insulin-vermittelte Glucose-Einschleusung in die Zelle. Daneben fördert GH die Gluconeogenese und die Glukagon-Sekretion (52, 53, 54, 55, 56, 57). Alle diese Mechanismen führen zu erhöhten Blutzuckerspiegeln. Bei Patienten mit ständig erhöhter GH-Sekretion (hypophysärer Riesenwuchs, Akromegalie) kann dies zu einer Erschöpfung der kompensatorisch gesteigerten Insulinsekretion und damit zum Diabetes mellitus führen (24, 25, 46, 52).

.

Abb.1: Regelkreis des GH



I.3. Prolactin (PRL)

Prolactin wird wie das Wachstumshormon in den acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) synthetisiert. Es zählt zusammen mit GH und ACTH zu den hypophysären Stresshormonen (54)).

Wie beim GH erfolgt die Sekretion in einem zirkadianen Rhythmus mit Gipfel im Tiefschlaf (54, 57).

Die Steuerung erfolgt wahrscheinlich überwiegend inhibitorisch durch einen bisher nicht eindeutig identifizierten Prolactin-Inhibiting-Factor (PIF) aus dem Hypothalamus, der möglicherweise mit Dopamin identisch ist (25, 53, 55, 56, 57).

Zustände mit erhöhten Spiegeln an Dopamin und Schilddrüsenhormonen, z.B..Stress, exogene Zufuhr, Hyperthyreose, führen zur verminderten Prolactin-Sekretion (54).

Experimentell führt die Zufuhr von TRH zur Stimulation der PRL-Sekretion, was jedoch physiologischerweise wahrscheinlich keine Rolle spielt (54, 55, 56, 57).

Östrogene haben ebenfalls eine stimulierende Wirkung (53, 54, 55, 56, 57).

I.4. Adrenocorticotrophes Hormon (ACTH)

ACTH wird in den chromophoben Zellen des HVL gebildet und vom hypothalamischen CRF stimuliert. Die Sekretion unterliegt einem lichtunabhängigen Tagesrhythmus mit maximalen Werten gegen 6.00 Uhr und einem Minimum um Mitternacht (56, 57).

Dabei wird das Hormon nicht kontinuierlich, sondern episodisch sezerniert, was bei der Aufzeichnung des ACTH-Tagesprofils zu einem sägezahnähnlichen Bild führt (56).

ACTH stimuliert die Zona fasciculata und Zona reticularis der Nebennierenrinde (25, 56).

Extraadrenal steigert ACTH die Lipolyse, die Insulin-Sekretion und in ca. 60 % die GH-Sekretion (25, 56, 57).

I.5. TSH, LH und FSH

TSH (Thyroidea-Stimulierendes Hormon), LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-Stimulierendes Hormon) werden in den basophilen Zellen des HVL gebildet.

Ihre Stimulation erfolgt durch selektiv wirksame hypothalamische Releasing-Faktoren : Gonadotropin-Releasing-Hormone (Gn-RH) für LH und FSH, Thyreotropin-Releasing-Hormone (TRH) für TSH und experimentell auch für Prolactin (25, 54, 55, 56, 57).

Wie beim ACTH erfolgt die Sekretion episodisch (57).

Das TSH unterliegt einem Tagesrhythmus mit schlafunabhängigen nächtlichen Maxima (56).

Die Ausschüttung der Gonadotropine folgt komplexen Regelmechanismen, die hier nicht näher erläutert werden sollen.

I.6. Growth Hormone Releasing Factor (GRF)

Schon 1949 postulierten Green und Harris die Existenz hypothalamischer Faktoren, die über die hypothalamo-hypophysären Portalgefäße die Sekretion der Hypophysenvorderlappen-Hormone kontrollieren. Die Identifizierung gelang jedoch erst in den letzten Jahren. (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Die Vorarbeit dazu leisteten Deuben und Meiters, denen 1964 in vitro die Stimulation des hypophysären GH mit einem Hypothalamus-Extrakt gelang, sowie Zafar, Mellinger et al., die Akromegalie mit einem Bronchial-Carcinoid-Tumor vergesellschaftet fanden (1979) (1, 2).

Schließlich konnten aus Pankreas-Insel- und weiteren Carcinoid-Tumoren verschiedene Peptide mit GH-freisetzender Aktivität isoliert und charakterisiert werden, von denen die Polypeptide GRF-37, GRF-40 und GRF-44 die volle intrinsische Aktivität besitzen, während GRF-27 nur 10 % der Aktivität aufweist (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Immunohistochemische und gentechnologische Untersuchungen legen nahe, daß GRF-40 und GRF-44 mit dem GRF des menschlichen Hypothalamus identisch oder ihm zumindest sehr ähnlich sind (8, 9, 10, 11, 12).

Dabei sind die N-terminalen 29 Aminosäuren für die

Rezeptorerkennung und damit die intrinsische Aktivität, das C-terminale Ende als Erkennungsort für spezifische Antikörper von Bedeutung (12).

Seit 1982 steht synthetisches GRF zu Forschungszwecken zur Verfügung, das mit den aus den oben genannten Pankreastumoren isolierten Peptiden hpGRF-40 bzw. hpGRF-44 identisch ist (6). Seither sind mehrere Studien veröffentlicht worden, die Eigenschaften und Wirkung des GRF in vitro und in vivo beschreiben (7, 8, 13, 14, 15, 47). Darauf wird im Folgenden noch näher eingegangen werden.

I.7. GRF-Test

Im GRF-Test wird die Wirkung von exogen zugeführtem GRF auf die Hypophyse und andere Organe in vivo untersucht.

Injiziert man GRF intravenös, so wird selektiv die GH-Sekretion aus dem HVL stimuliert (5, 11, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 26, 27, 47).

In toxikologischen Studien, die von M.C. Gelato et al. an Mäusen und Ratten (14), sowie von G.R. Merriam et al. an Rhesusaffen und in vitro (28) durchgeführt worden sind, erwies sich GRF als unbedenklich.

Nebenwirkungen ernstzunehmender Art sind bisher nicht beschrieben worden : Je nach injizierter Dosis muß in 30 - 100 % der Fälle mit einer leichten Rötung oder einem milden Wärmegefühl an Gesicht oder Brust, selten auch mit einem unangenehmen metallischen Geschmack auf der Zunge gerechnet werden (14, 15, 16, 20, 21, 26, 47).

Die Stimulation der GH-Ausschüttung nach GRF-Applikation kann durch die Vorbehandlung mit Glucocorticoiden, Östrogenen oder Schilddrüsenhormonen potenziert werden (7, 13, 17, 18).

Die Vorbehandlung mit Calcium-Antagonisten blockiert

den Effekt (1, 4).

Der GH-Anstieg im peripheren Blut beginnt nach wenigen Minuten, erreicht nach 5 - 30 Minuten seinen Maximalwert und ist nach 2 - 4 Stunden wieder abgeklungen. (5, 11, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 26, 27, 47).

Es wäre denkbar, diesen Effekt zur Differentialdiagnose von Akromegalie und Wachstumsstörungen hypothalamischer und hypophysärer Genese auszunutzen (19, 20, 21).

Die zur GH-Stimulation eingesetzten Mengen bewegen sich im μg -Bereich.

Unterhalb einer Grenzdosis von 1 μg GRF / kg Körpergewicht bzw. 50 μg GRF Gesamtmenge besteht zwischen GRF und GH eine direkte Dosis-Antwort-Proportionalität (lineare Wirkungskurve mit positiver Steigung); bei höheren Dosen werden von einigen Autoren noch unspezifische Weiteranstiege, von anderen keine weiteren Veränderungen mehr beschrieben (14, 15, 16).

Infundiert man GRF über eine längere Zeit und spritzt danach erneut einen Bolus, so ist nur noch ein geringer Anstieg zu beobachten (16).

Die Höhe des nach GRF erreichten GH-Spiegels im peripheren Blut zeigt auch bei gleicher GRF-Menge pro kg Körpergewicht und im Bereich der linearen Wirkungskurve große interindividuelle Unterschiede,

die keinerlei Korrelation mit den vorher gemessenen GH-Basalspiegeln aufweisen (15, 19, 26, 47).

Theoretisch erklärbar wären die beiden letztgenannten Beobachtungen durch eine Erschöpfung der Speicher mit präformiertem Wachstumshormon, eine abnehmende Empfindlichkeit der somatotrophen Zellen oder die Aktivierung von Hormonen oder Peptiden, welche die GH-Sekretion hemmen (19).

Solche Inhibitoren könnten die Somatomedine und Somatostatin sein (16, 25, 26, 28, 48).

A. Grossman et al. (The Lancet, July 16, 1983) konnten nachweisen, daß selbst bei GH-Mangel-Patienten, bei denen die Insulin-induzierte Hypoglykämie keine Wirkung auf die GH-Sekretion gezeigt hatte, mittels GRF-Applikation ein Anstieg peripherer GH-Spiegel erzielt werden kann (19, 20, 26).

Die Ursache dieser Diskrepanz ist bisher ungeklärt.

I.8. Somatomedine

Die Somatomedine sind eine Gruppe von mehreren Polypeptiden. Bisher sind die Somatomedine A, B und C (SMA, SMB, SMC) isoliert worden, die an nicht umschriebenen Stellen vorwiegend in der Leber, in geringerer Menge auch in den Nieren gebildet werden und ein Molekulargewicht von ca. 7000 daltons besitzen (29, 61).

Der Transport im Blut erfolgt in reversibler Bindung an spezifische Carrier-Proteine von 70000 bzw. 120000 daltons (29).

Die Synthese sowohl der Somatomedine als auch der Carrier-Proteine unterliegt dem Einfluss der GH-Konzentration am Syntheseort (29).

Hohe GH-Spiegel führen zum Anstieg der Somatomedin-Spiegel. Rückkoppelnd hemmen hohe Somatomedin-Spiegel die hypophysäre GH-Sekretion, sowohl durch direkten Angriff an den somatotrophen HVL-Zellen, als auch durch Stimulation der hypothalamischen Sekretion von Somatostatin (24, 25, 29, 30, 31, 61).

Funktionell werden die Somatomedine als Hauptmediator der Wachstumswirkung des GH angesehen (24, 25, 61).

Wegen großer struktureller und funktioneller Ähnlichkeiten sind die Polypeptide Insulin-Like Growth Factor I und II (IGF I, IGF II) wahrscheinlich zur

Gruppe der Somatomedine zu zählen. SMC und IGF I
sind möglicherweise sogar identisch (29, 61).

I.9. Somatostatin (SRIF)

Somatostatin ist ein Tetradecapeptid von 1639 daltons, welches in Gehirn, Ganglien und Axonen des peripheren Nervensystems, Schleimhaut und Plexus des Magen-Darm-Traktes, Pankreas, Schilddrüse und vielen Körperflüssigkeiten (Liquor, Blut, Urin, Speichel, Darmsäfte) nachweisbar ist (35, 41, 42).

Eine davon zu unterscheidende Form des Somatostatin mit 28 Aminosäuren (SRIF-28), überwiegt in der Darm-schleimhaut und ist ebenfalls als aktive SRIF-Form aufzufassen, während andere, wesentlich grössere Polypeptide (Pro-SRIF, Prepro-SRIF) als inaktive Vorläufer angesehen werden (42, 62, 63).

Im Blut wird SRIF teils frei, teils an spezifische Carrierproteine gebunden transportiert. Produktionsstätten des im peripheren Blut nachweisbaren SRIF sind vor allem Pankreas und Magen-Darm-Trakt (35, 40, 62, 63).

Die experimentellen Wirkungen des SRIF sind vielfältig, jedoch ist bisher nicht endgültig geklärt, welche davon bei physiologischen SRIF-Spiegeln eine Rolle spielen :

Im Nervensystem wirkt SRIF als Neurotransmitter, sowohl interneuronal, als auch zwischen Nerven und Erfolgsorganen (insbesondere zwischen autonomen

Nervenendigungen und den B-Zellen der Langerhansschen Inseln).

Daneben wird auch eine Rolle als Neuromodulator und, im Zusammenspiel mit den Enkephalinen und der Substanz P, bei der Auslösung von Schmerz und Analgesie vermutet (34, 40, 41, 44).

Im Pankreas wird - neben der oben beschriebenen Wirkung - auf parakrinem Wege die Sekretion von Insulin und Glukagon gehemmt, wobei SRIF-28 mehr auf die Insulin-Sekretion, SRIF-14 mehr auf die Glukagon-Sekretion einwirkt (35, 40, 42).

Im Magen-Darm-Trakt verringert SRIF die Durchblutung, hemmt die Motilität des Darmes und die Kontraktilität der Gallenblase, verringert die Sekretion gastrointestinaler Hormone (Pancreocymmin, VIP, Darmglukagon, GIP, Sekretin, Pepsin, PP, Gastrin, Intrinsic Factor) und der Salzsäure, und verzögert die Resorption von Zuckern, Triglyceriden, Aminosäuren und Calcium (35, 40).

In der Hypophyse wird die TRH-induzierte Ausschüttung von TSH gehemmt (34, 35, 36).

Am meisten jedoch interessiert hier die Einbindung in den Regelkreis des Wachstumshormons (vergl.S.6) : Im gesunden Organismus scheint die GH-Sekretion über einen kurzen Feedback-Mechanismus die Abgabe von hypothalamischem SRIF in die Portalgefäße zu fördern und sich auf diesem Wege selber zu regulieren. Exogen zugeführtes SRIF hemmt die hypophysäre

GH-Sekretion sowohl basal, als auch bei allen Zuständen mit erhöhten GH-Spiegeln.

Es sind dies :

- Physiologische GH-Gipfel im Tiefschlaf und bei Fluchtreaktionen;
- Pathologische Zustände mit hohen basalen GH-Spiegeln, z.B. Akromegalie, Riesenwuchs, Leber- und Nierenversagen, Eiweißmangel, Diabetes mellitus;
- Experimentelle GH-Spitzen nach Stimulation, z.B. durch GRF, Insulin-Hypoglykämie, L-Arginin, L-Dopa, Phenobarbital, elektrische Impulse;

(34, 35, 36, 37, 39, 42).

Im GRF-Test kann in vitro die gleichzeitige Gabe von SRIF die GH-Antwort hemmen, jedoch werden auch bei sehr hohen SRIF-Konzentrationen noch geringe Mengen an GH sezerniert (5, 7, 32, 33).

Über diesbezügliche Verhältnisse in vivo liegen bisher keine Untersuchungen vor.

I.10. Fragestellung

Aus dem oben Beschriebenen ergeben sich folgende Fragen :

1. Gibt es eine negative Korrelation zwischen der Höhe basaler Somatomedin- und / oder Somatostatin-Spiegel im peripheren Blut und den nach GRF-Gabe maximal erreichbaren GH-Gipfeln ?
2. Gibt es unter oder unmittelbar nach GRF-Gabe individuell unterschiedlich ausgeprägte Anstiege der Somatomedin- und / oder Somatostatin-Spiegel, die in der Lage wären, den GH-Anstieg zu beeinflussen ?

Im Folgenden soll versucht werden, diese Fragen, was das Somatostatin betrifft, zu beantworten.

Bei einer von M.O. Thorner et al. im Jahre 1983 veröffentlichten GRF-Test-Studie (15) wurden bereits SRIF-Spiegel mitgemessen. Es fanden sich damals keine Veränderungen der SRIF-Plasmaspiegel. Das Hauptaugenmerk soll aus diesem Grunde der Beantwortung der ersten Frage gelten.

I.11. Vorgehensweise

Einer Anzahl von ausgewählten gesunden Probanden soll nach Feststellung der basalen Hormonspiegel eine festgelegte Menge GRF im Bolus intravenös injiziert werden. Danach sollen das Verhalten der Blutspiegel von SRIF, GH und einigen anderen eventuell interessanten Parametern (siehe Kap. II.3.) engmaschig beobachtet werden.

II. DURCHFÜHRUNG

=====

II.1. Kriterien zur Probandenauswahl und Versuchsbedingungen

Es wurden zwanzig gesunde Probanden (fünf Frauen und fünfzehn Männer) im Alter von 21 bis 29 Jahren ausgewählt, deren Gewicht um maximal 20 % vom statistischen Idealgewicht abwich.

Den Probanden wurden unter Ruhebedingungen jeweils morgens nüchtern 50 µg synthetisches GRF-44 langsam intravenös injiziert.

Dabei waren die folgenden Auswahlkriterien und Umgebungsbedingungen zu beachten :

II.1.1. Einflüsse von Alter, Tageszeit und Psyche

Wie in Kap. I.2. bereits erwähnt, unterliegt die Ausschüttung des Wachstumshormons beim jungen Erwachsenen einem Tagesrhythmus, dessen Maxima normalerweise im Tiefschlaf erreicht werden. Daneben treten GH-Gipfel bei Fluchtreaktionen und Stress auf, bei denen das Zwanzig- bis Dreißigfache der normalen Basalwerte (0 - 7 ng/ml) erreicht werden kann (55, 56, 67).

Bei älteren Menschen und Patienten mit hypophysärem Zwergenwuchs sind die basal sezernierten Mengen geringer und die Schlafgipfel sind schwächer ausgeprägt oder völlig verschwunden. Letzteres gilt auch für Patienten mit Akromegalie und hypophysärem Riesenwuchs.

Versuche in vitro und in vivo ergaben, daß die Empfindlichkeit der acidophilen Zellen des HVL für Stimulation zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr am größten ist (27, 45).

Aus diesen Gründen wurden ausschließlich junge erwachsene Probanden ausgewählt (Alter zwischen 21 und 29 Jahren);

Die GRF-Injektion erfolgte jeweils vormittags (9.00 Uhr +/- 1 Std.).

Um Stressituationen und daraus resultierende GH-Anstiege zu reduzieren, wurde allen Probanden nach Legen eines peripheren venösen Zuganges vor der GRF-Applikation eine Ruhe- und Gewöhnungsphase von 30 Minuten eingeräumt.

II.1.2. Einflüsse von Hormonen, Medikamenten, Ernährung

Auf die Einflüsse von Blutzucker, Östrogenen, Schilddrüsenhormonen, Glucocorticoiden und hormonellen Antikonzeptiva wurde bereits in den Kapiteln I.2. und I.7. hingewiesen.

Daneben gibt es viele Medikamente, insbesondere Psychopharmaka und Anti-Parkinson-Mittel, die die GH-Sekretion beeinflussen können (56, 57).

Es wurde daher darauf geachtet, daß zum Versuchstermin und mindestens vier Wochen vorher keine hormonellen Antikonzeptiva oder sonstigen Medikamente eingenommen wurden. Ausnahme : Eine Probandin stand unter L-Thyroxin-Dauermedikation. Darauf wird bei der Ergebnisdarstellung und Diskussion gesondert hingewiesen werden.

Zur Reduzierung grober östrogenbedingter Unregelmäßigkeiten wurde der Versuch bei allen teilnehmenden Frauen zwischen dem 4. und 7. Zyklustag durchgeführt.

Alle Probanden wurden nüchtern einbestellt, um ernährungsbedingte GH-Unterschiede in Grenzen zu halten.

Probanden mit Diabetes mellitus und anderen Stoffwechselstörungen wurden vom Versuch ausgeschlossen.

II.1.3. Einfluß der GRF-Dosis

K. von Werder et al. (Klinische Wochenschrift, 1983, 61:1249-53) fanden, daß mit 50 ug GRF ideale GH-Anstiege erzielt werden können (16).

Unterhalb dieser Dosis besteht zwischen GRF und GH eine direkte Dosis-Antwort-Proportionalität (16).

Bei höheren Dosen können zwar gelegentlich noch höhere Werte gemessen werden, jedoch besteht hier keine Proportionalität mehr (vergl. Kap. I.7.; 14, 15, 16, 19, 26, 47).

Es wurde daher eine Dosis von 50 ug GRF ausgewählt.

Wegen des Ausschlusses von unter- und übergewichtigen Probanden konnte hiermit auch die Dosis pro kg Körpergewicht mit 0,6 ug/kg bis 0,9 ug/kg in engen Grenzen gehalten werden.

II.2. Versuchsablauf

Die Probanden wurden zunächst über Versuchsablauf und Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

In eine Unterarmvene wurde eine Butterfly-Kanüle gelegt, aus der alle folgenden Blutentnahmen erfolgten. Die Nadel wurde während der Versuchsdauer durch langsame Infusion von 0,9prozentiger Kochsalzlösung offengehalten (ca. 0,5 l in 2,5 Std.).

Bei jeder Blutentnahme wurden zu Beginn ca. 7 - 10 ml Blut abgezogen und verworfen, um einen Verdünnungseffekt zu vermeiden.

1. Blutentnahme: unmittelbar nach Legen des venösen Zuganges; $t_1 = - 30'$;

2. Blutentnahme: nach 30minütiger Ruhezeit, während der sich jeder Proband auf einer Liege entspannen und an die Versuchsbedingungen gewöhnen konnte; $t_2 = \pm 0'$;

Der Zeitpunkt t_2 sollte zur Ermittlung der Basalwerte in Ruhe herangezogen werden.

Nach der 2. Blutentnahme wurden jedem Probanden 50 ug GRF-44 (Fa. Bachem, Bubendorf, Schweiz), in 1,5 ml physiologischer NaCl-Lösung gelöst, innerhalb von zwei Minuten langsam in die o.g. Kanüle injiziert.

Die weiteren Blutentnahmen erfolgten :

- 3. Blutentnahme: 5 Minuten nach GRF; $t_3 = 5'$;
- 4. Blutentnahme: 10 Minuten nach GRF; $t_4 = 10'$;
- 5. Blutentnahme: 15 Minuten nach GRF; $t_5 = 15'$;
- 6. Blutentnahme: 30 Minuten nach GRF; $t_6 = 30'$;
- 7. Blutentnahme: 60 Minuten nach GRF; $t_7 = 60'$;
- 8. Blutentnahme: 90 Minuten nach GRF; $t_8 = 90'$;
- 9. Blutentnahme: 120 Minuten nach GRF; $t_9 = 120'$;

Da die GH-Sekretion nach zwei Stunden wieder in den Normbereich abgefallen sein soll (14, 16, 17), wurde der Versuch 120 Minuten post injectionem beendet.

Zu jedem der Zeitpunkte t_1 bis t_9 wurden zur Plasmagewinnung zwei Blutbildröhrchen mit je 300 μ l Trasylol-Zusatz (Sarstedt Monovette 4 ml, EDTA, K, Fa. Sarstedt, Nürnberg), zur Serumgewinnung zwei Monovetten 10 ml (Sarstedt sterile Serummonovette 10 ml, Fa. Sarstedt, Nürnberg), sowie ein Blutzuckerröhrchen (Sarstedt Monovette 3 ml, Glucose, Glycaemil, Fluoride, Fa. Sarstedt, Nürnberg) befüllt.

Während die Blutzuckerröhrchen ins Routinelabor weitergeleitet wurden, wurden Blutbildröhrchen und Monovetten unmittelbar nach jeder Blutentnahme in einer Kühlzentrifuge (Hettich Roto Silenta K und Heraeus) bei 4°C und 4500 U/Min. zwanzig Minuten lang zentrifugiert.

Die Überstände an Plasma bzw. Serum wurden abpipettiert

und in kleinen Plastikröhrchen (PPN-Röhrchen, RR, NAT, SML, 12 x 75 mm, Greiner Labortechnik, Nürtingen) bis zur weiteren Bearbeitung bei $- 17^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren.

II.3. Laborarbeiten

Von allen Probanden wurden zu jedem der Zeitpunkte t_1 bis t_9 folgende Parameter bestimmt:

Blutzucker, Insulin, Cortisol, ACTH, TSH, LH, FSH, PRL, GH und SRIF.

In den folgenden Kapiteln wird geschildert, auf Grund welcher Überlegungen diese Parameter ausgewählt und wie sie bestimmt wurden.

II.3.1. Blutzucker und Insulin

Auf den Zusammenhang zwischen Blutzucker und GH-Spiegeln, sowie die insulinantagonistischen Wirkungen des GH wurde bereits in den Kapiteln I.2. und II.1.2. hingewiesen.

Veränderungen von Blutzucker- und Insulin-Spiegeln im GRF-Test wurden bisher nicht beschrieben (14, 15, 16, 26, 47).

Wahrscheinlich ist die GH-Stimulation von zu kurzer Dauer und zu geringem Ausmaß, als daß peripher meßbare Veränderungen erzielt werden könnten.

Wir bestimmten den Blutzucker enzymatisch mit einem Glucose-Analyzer 23 A der Fay Yellow Springs Instruments. Insulin wurde aus dem Serum mittels eines Radioimmunoassays der Abt. für Endokrinologie des Klinikums

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz bestimmt.
Der Tracer wurde von Fa. Behring, Frankfurt/Main,
das insulinbindende Reagenz von Fa, Wellcome,
Burgwedel, bezogen.

II.3.2. ACTH und Cortisol

Nach GRF-Injektion ist von früheren Untersuchern
keine Veränderung der ACTH-Plasmaspiegel beschrieben
worden (14, 15, 16, 26, 47).

Da ACTH zu den hypophysären Stresshormonen zählt,
kann aus dem Verlauf der Plasmaspiegel auf versuchs-
bedingte Stressreaktionen geschlossen werden (55,
56, 57).

ACTH wurde mit einer DAK-Methode der Fa. INC, Still-
water, Minnesota (USA), aus dem Plasma bestimmt
(Import: Fa. IBL, Hamburg).

Von den Glucocorticoiden wurde das Cortisol bestimmt
(Vollautomatischer RIA ARIA II, Fa. Becton Dickinson,
Heidelberg).

Cortisol wird in erster Linie durch ACTH stimuliert
und unterliegt einem entsprechenden zircadianen
Rhythmus (vergl. Kap. I.4. ; 56, 57).

Es soll daher zusammen mit dem ACTH zur Beurteilung
von Stressreaktionen der Probanden herangezogen
werden.

Bei hohen Cortisol-Spiegeln soll es darüberhinaus

nach GRF-Zufuhr zu einer beschleunigten und verstärkten GH-Produktion und -Sekretion kommen, was eine Beurteilung der GH-Anstiege in Relation zum Serum-Cortisol sinnvoll erscheinen läßt (7, 13).

II.3.3. TSH, LH und FSH

Laut Voruntersuchern ist nach GRF-Injektion keine Veränderung der Serumspiegel von TSH, LH und FSH zu erwarten (5, 14, 15, 16, 26, 47).

Wegen der engen topographischen Nachbarschaft zur GH-Bildung wurden sie dennoch mitbestimmt.

LH und FSH wurden mittels spezifischer DAK-Methoden (Fa. Serono, Freiburg) aus dem Serum bestimmt.

Die TSH-Messung erfolgte per vollautomatischem RIA (IRMA, Fa. Becton Dickinson, Heidelberg; Vollautomat ARIA II) ebenfalls aus dem Serum.

II.3.4. Prolactin (PRL)

Einige Autoren konnten nach GRF-Injektion zum Teil deutliche Anstiege peripherer PRL-Spiegel beobachten (14, 21), während dies von anderen nicht beschrieben wird (5, 15, 16, 26, 47).

Literaturvergleiche lassen vermuten, daß mit PRL-Anstiegen nur nach größeren GRF-Dosen (über 10 µg/kg) und bei Patienten mit idiopathischem GH-Mangel zu

rechnen ist (14, 15, 16, 21, 26).

Die radioimmunologische PRL-Bestimmung aus dem Serum erfolgte mittels MAIA (Fa. Serono, Freiburg).

II.3.5. Wachstumshormon (GH)

Die Bestimmung des Wachstumshormons erfolgte aus dem Serum mittels eines Radioimmunoassays der Abt. für Endokrinologie des Klinikums der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Tracer von Fa. Sorin, Hamburg).

II.3.6. Somatostatin (SRIF)

Während alle bisher genannten Parameter im Routine-labor unserer Klinik bestimmt werden konnten, ist für SRIF bisher keine Methode eingeführt.

Es sind einige Methoden zur Plasma-Extraktion und anschließenden radioimmunologischen Bestimmung in der Literatur beschrieben (42, 43, 49, 50, 51, 64).

Die Extraktion ist notwendig, da einige Plasma-proteine SRIF fest an sich zu binden scheinen, was bei der Analyse von nicht extrahiertem Plasma zu falsch niedrigen Ergebnissen führt (49).

Das von A. Arimura et al. entwickelte und von der Fa. Immuno Nuclear Corporation (Stillwater, Minnesota, USA) modifizierte und zu Forschungszwecken vertriebene

Verfahren erschien am geeignetsten um eine schnelle Durchführung und hohe Ausbeute zu erzielen (49, 51). Es handelt sich um eine Extraktion mittels Aceton p.A. und Petroleumbenzin mit anschließendem DAK-RIA. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß SRIF sehr instabil ist: Bei Raumtemperatur und selbst bei Kühlung ist im Vollblut mit einem Verlust von mehr als 40 % schon nach wenigen Minuten zu rechnen. Versetzt man das Blut jedoch mit 7,2 mg EDTA-Na₂ und 2500 KIU Trasylol je ml Blut, stellt die Röhrchen ständig auf Eis und zentrifugiert schnellstmöglichst in einer Kühlzentrifuge die Zellen ab, so können bei sachgemäßer Lagerung (Plasma bei -17°C tiefgekühlt) noch nach mehreren Wochen nahezu 100 % des SRIF wiedergefunden werden (43, 49, 51).

II.3.6.1. Extraktion des SRIF

(49)

Nach Auftauen des tiefgefrorenen EDTA-Plasmas werden zu je 1 ml Plasma unter ständigem Mischen tropfenweise 2 ml kaltes Aceton p.A. hinzugegeben.

Nach 20minütigem Zentrifugieren bei 4°C und 4500 U/Min. wird der Überstand vorsichtig in ein anderes Teströhrchen abgegossen und mit 4 ml Petroleumbenzin vermischt.

Nach erneutem Zentrifugieren wird die obere organische Phase abgesaugt und verworfen.

Die untere wässrige Phase wird im Wasserbad bei 37°C mit Stickstoff getrocknet.

Zurück bleibt ein hauchdünner Beschlag an der Wandung der Röhrchen, in dem das gesuchte SRIF enthalten ist.

Die Röhrchen können nun bis zur Durchführung des RIA wieder bei - 17°C gelagert werden.

Als weitere mögliche Methoden zur SRIF-Extraktion sind beschrieben:

a) Charcoal-Extraktion:

Sie liefert ebenfalls eine hohe Ausbeute von ca. 95 %, jedoch wird im nachfolgenden RIA die erwünschte Bindung des SRIF an die Antikörper gehemmt, was zu falschen Ergebnissen führt (43, 49, 51).

b) Octadecylsilylsilica-Methode:

Auch dieses, kurz ODS-Methode genannte Verfahren soll zuverlässig sein; hierbei wird jedoch unbehandeltes Plasma verwendet (50).

c) Acid-Ethanol-Extraction:

Bei dieser Methode wird mit einem Gemisch aus 95 Teilen reinem Äthanol und 5 Teilen 1 N HCl aus unbehandeltem Plasma extrahiert. Es sollen damit ca. 94 % des SRIF aufgefunden werden (64).

Verwendete Materialien.

- - - - -

- PS-Röhrchen, RR, GLKL, 12 ml, 16,0 x 100 mm,
Greiner Labortechnik, Nürtingen ;
- Eppendorf-Pipetten 500 ul, 200 ul, 100 ul, 50 ul;
- Heraeus Kühlzentrifuge ;
- Liebherr "Frost Safe" ;

II.3.6.2. Radioimmunologische Bestimmung des SRIF

Die SRIF-Bestimmung erfolgte mit Radioimmunoassay-Kits der Fa. Immuno Nuclear Corporation (Stillwater, Minnesota, USA). Diese erlauben die Bestimmung von SRIF-Plasmaspiegeln, die größer als 5 pg/ml sind. Die Kreuzreaktivität beträgt für SRIF 100 %, für andere Peptide (β -Endorphin, Substanz P, Enkephaline, Vasopressin, Glukagon) und Glucose unter 0,1 % (49).

Als Normalwerte-Bereich sind 10 - 25 pg/ml angegeben.

a) Verwendete Reagenzien.

- - - - -

Im Kit sind folgende Reagenzien in gefriergetrockneter Form enthalten :

- Bovine-Serum-Albumine-Borate-Puffer (BSA-Borate-Puffer) ;
0,1 M, ph 8,4 ;

- SRIF-Standard, 500 pg/ml ;
- (Tyr¹)-¹²⁵J-SRIF, < 3 uCi (Tracer) ;
- Rabbit-anti-SRIF-serum (1.Antikörper) ;
- Goat-anti-rabbit-precipitating-complex (GAR-PPT)
(2.Antikörper)

b) Vorbereitung

- - - - -

1) Herstellung einer Qualitätskontrolle :

Von einem zufällig ausgewählten Probanden wurden am Blutentnahmetag zu jedem der Zeitpunkte t_1 bis t_9 ca. 5ml Blut mehr als in Kap. II.2. beschrieben entnommen. Dieses Blut wurde, wie in den Kapiteln II.2. und II.3.6.beschrieben, mit EDTA und Trasylol versetzt, zentrifugiert, abpipettiert und tiefgefroren.

Vor der SRIF-Extraktion wurden diese Proben aufgetaut und zusammengegossen, so daß ein Mischplasma der Zeitpunkte t_1 bis t_9 entstand, das bei Extraktion und RIA wie alle anderen unbekannten Proben behandelt wurde.

2) Beschriftung der Borosilicat-Röhrchen :

wie in Abschnitt c) beschrieben; Aufstellung der Röhrchen in doppelter Reihe (Doppelbestimmung).

Cave: bei einigen Fabrikaten von Plastikröhrchen sind hohe unspezifische Bindungen der Reagenzien oder des SRIF an die Gefäßwandung zu erwarten (49).

3) Herstellung des BSA-Borate-Puffers :

Auffüllen mit 50 ml Aqua dest. ;

Lagerung: weniger als eine Woche bei 2° - 8°C ;

darüberhinaus bei -15°C oder kälter ;

4) Erstellung der Standard-Verdünnungsreihe :

SRIF-Standard wird mit 2 ml Aqua dest. aufgefüllt.

Man erhält einen Standard von 500 pg/ml, den man zunächst 15 bis 20 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert.

Zur Erstellung einer Verdünnungsreihe werden 500 ul des Standards mit 500 ul des Puffers gemischt.

Man erhält einen Standard von 250 pg/ml.

Von diesem werden wiederum 500 ul mit 500 ul des Puffers gemischt. Man erhält nun 125 pg/ml.

Analog verfährt man weiter, indem man 500 ul des jeweils verdünnten Standards mit 500 ul des Puffers vermischt, bis man Standards von 500, 250, 125, 62,5, 15,6 und 7,8 pg/ml hergestellt hat.

Werden die Standards nicht gleich verwendet, so sind sie bei -15°C zu lagern.

5) Auflösung des $(\text{Tyr}^1)\text{-}^{125}\text{J-SRIF}$:

Mit 10 ml Aqua dest. versetzen, gut mischen und 15 bis 20 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubieren. Lagerung wie 3).

6) Auflösung des Rabbit-anti-SRIF-serum :

Mit 10 ml Aqua dest. versetzen, vorsichtig mischen und 15 bis 20 Minuten lang bei Raumtemperatur

inkubieren. Lagerung wie 3).

7) Vorbereitung des GAR-PPT :

Auflösung mit 75 ml Aqua dest. und gründliches

Mischen bis die Suspension homogen erscheint.

Vor Gebrauch mindestens 30 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubieren.

Lagerung: unter 24 h bei 2° - 8°C ;

darüberhinaus bei -15°C oder kälter ;

c) Durchführung

- - - - -

Alle Reagenzien und Analysenröhrchen werden während des Assays ständig auf Eis gehalten.

Die Röhrchen mit dem extrahierten SRIF werden aufgetaut, mit je 0,5 ml BSA-Borate-Puffers versetzt und für 10 Minuten in ein 37°C warmes Wasserbad gestellt.

Die Befüllung der Analysenröhrchen erfolgt nach dem folgenden Schema :

Die Inkubationszeit nach Zugabe des 1. Antikörpers und des mit Radiojod markierten SRIF soll laut Vorschrift der INC 16 - 24 Stunden bei 2° - 38° C betragen, nach Zugabe des 2. Antikörpers 15 - 25 Minuten bei 20° - 25° C.

Aus technischen und organisatorischen Gründen wählen wir eine Zeit von 19 Stunden bei 4° C und 15 Minuten bei 22° C.

Die unbekannten Proben sind nach Probanden und Zeitpunkten geordnet, also: Proband 1 (t_1 - t_9), Proband 2 (t_1 - t_9), usw.

Qualitätskontrollen werden vor dem ersten und nach jeweils drei Probanden eingestreut.

Unmittelbar nach dem Absaugen werden alle Röhrchen für drei Minuten im Gamma-Counter gemessen.

Die Umrechnung der Counts in SRIF-Konzentrationen erfolgt mittels Computer (Wang 2200 T 4).

Vermittels einer Spline-Funktion wird eine Standardkurve approximiert und die Meßwerte daran abgelesen.

Materialbedarf

- - - - -

Es werden fünf handelsübliche Radioimmunoassay-Kits der Fa. INC benötigt.

Aus organisatorischen Gründen werden je zwei der gelieferten Kits zu einem größeren Kit vereinigt, das heißt die Reagenzien werden nach der oben beschriebenen Vorbereitung (vergl. Kap. II.2.6.2., Abs. b)) jeweils miteinander vermischt.

Ein solcher Großassay reicht für die SRIF-Bestimmung bei neun Probanden und umfaßt 200 Borosilicat-Analysenröhrchen :

- 3 Total Count (Dreifachbestimmung)
- 3 Unspezifische Bindung (Dreifachbestimmung)
- 24 3 x 8 Standards (Dreifachbestimmung)
- 2 Qualitätskontrolle (Doppelbestimmung)
- 54 Probanden 1 - 3
(je Proband 9 Zeitpunkte mit Doppelbestimmung)
- 2 Qualitätskontrolle (Doppelbestimmung)
- 54 Probanden 4 - 6 (wie oben)
- 2 Qualitätskontrolle (Doppelbestimmung)
- 54 Probanden 7 - 9 (wie oben)
- 2 Qualitätskontrolle (Doppelbestimmung)

Verwendete Materialien

- - - - -

- Pyrex, Culture Tubes, Disposable 12 x 75 mm,
Borosilicate Glass, Corning Glass Works,
Corning, New York, USA
- Eppendorf-Pipetten 500 ul, 200 ul, 100 ul, 50 ul, 20 ul
- Hamilton-PB 600-Dispenser zur Abgabe von je 100 ul
- Kühlraum: Vissmann / Ate / SCM / ARKtis
- Gamma-Counter: Nuclear Enterprises NE 1600
- Rechner: Wang 2200 T 4

Statistische Auswertung

Mittelwert und Standardabweichung der für alle Probanden ($P_1 - P_{20}$) zu allen Zeitpunkten ($t_1 - t_9$) gemessenen SRIF-Plasmaspiegel betrugen :

	22,74 $\pm$ 35,20 pg/ml
Range	3,36 bis 250,08 pg/ml
Median	11,00 pg/ml

Für die drei verwendeten Assays ergaben sich an Hand der Qualitätskontrollen folgende Intra-Assay-Streuungen :

Assay I	($P_1 - P_9$)	23,36 % ($\bar{x} = 15,82$ pg/ml)
Assay II	($P_{10} - P_{17}$)	16,19 % ($\bar{x} = 20,85$ pg/ml)
Assay III	($P_{18} - P_{20}$)	17,09 % ($\bar{x} = 17,73$ pg/ml)

Der Inter-Assay-Variationskoeffizient für die drei verwendeten Kits betrug : 21,31 % ($\bar{x} = 18,22$ pg/ml)

Insgesamt ist der Level des zufällig ausgewählten Kontrollplasmas sehr niedrig, sodaß die recht hohen Variationskoeffizienten sicherlich nicht repräsentativ für die gesamten Assays sind.

Da andere Kontrollplasmen nicht mitgelaufen waren, was auch nach Vorliegen der Ergebnisse nicht mehr nachzuholen war, können definitiv gültige Aussagen über die Präzision der durchgeführten Assays nicht getroffen werden.

III. E R G E B N I S S E

III.1. Vorbemerkungen

An Hand der Insulin-Serumspiegel zeigte sich, daß einer der männlichen Probanden entgegen den vorher getroffenen Vereinbarungen offensichtlich zu Versuchsbeginn nicht nüchtern war.

Bei diesem Probanden lag zu Beginn ein Insulin-Spiegel von 70,4 uE/ml vor, der bis zum Ende der Beobachtungszeit auf 6,6 uE/ml abgesunken war.

Da wegen nicht erfolgter Messung nicht auszuschließen ist, daß hier auch erhöhte Blutfette vorlagen, die im Radioimmunoassay die Ag-Ak-Reaktion hemmen können, wird dieser Proband aus der Studie genommen.

Im Folgenden wird daher stets von neunzehn Probanden (fünf Frauen und vierzehn Männer) die Rede sein.

III.2. Unerwünschte Wirkungen

Während der GRF-Injektion gaben vier der männlichen Probanden ein leichtes, nicht unangenehmes Wärmegefühl retrosternal oder im Gesicht (je zweimal) an, das nach wenigen Sekunden wieder verschwunden war. Keiner der genannten vier Probanden war sich sicher, inwieweit die Erwartungshaltung dabei eine Rolle gespielt haben könnte.

In einem der Fälle war das Ereignis durch eine leichte Gesichtsrötung objektivierbar.

Darüberhinaus waren bei je einer Frau und einem Mann geringgradige Wangenrötungen während der Injektion zu beobachten. In diesen Fällen wurde kein Wärmegefühl verspürt.

Weitere Nebenwirkungen waren nicht festzustellen.

Eine Befragung aller Probanden nach einer Woche ergab auch keine später aufgetretenen Nebenwirkungen.

III.3. Blutzucker und Insulin

Die Nüchtern-Serumzuckerspiegel lagen bei den verbliebenen 19 Probanden zwischen 60,0 und 91,0 mg/dl (vergl. Tab. 1).

Die Insulinspiegel lagen zwischen 2,1 und 14,1 uE/ml (vergl. Tab. 2).

Es zeigten sich im Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen von Blutzucker- und Insulinspiegeln (vergl. Abb. 2 und Abb. 3).

Für das Insulin ist dies auch an Hand der Mediankurve für alle Probanden veranschaulicht (vergl. Abb. 4).

Abb.2: Zeitlicher Verlauf der Glucose - Spiegel

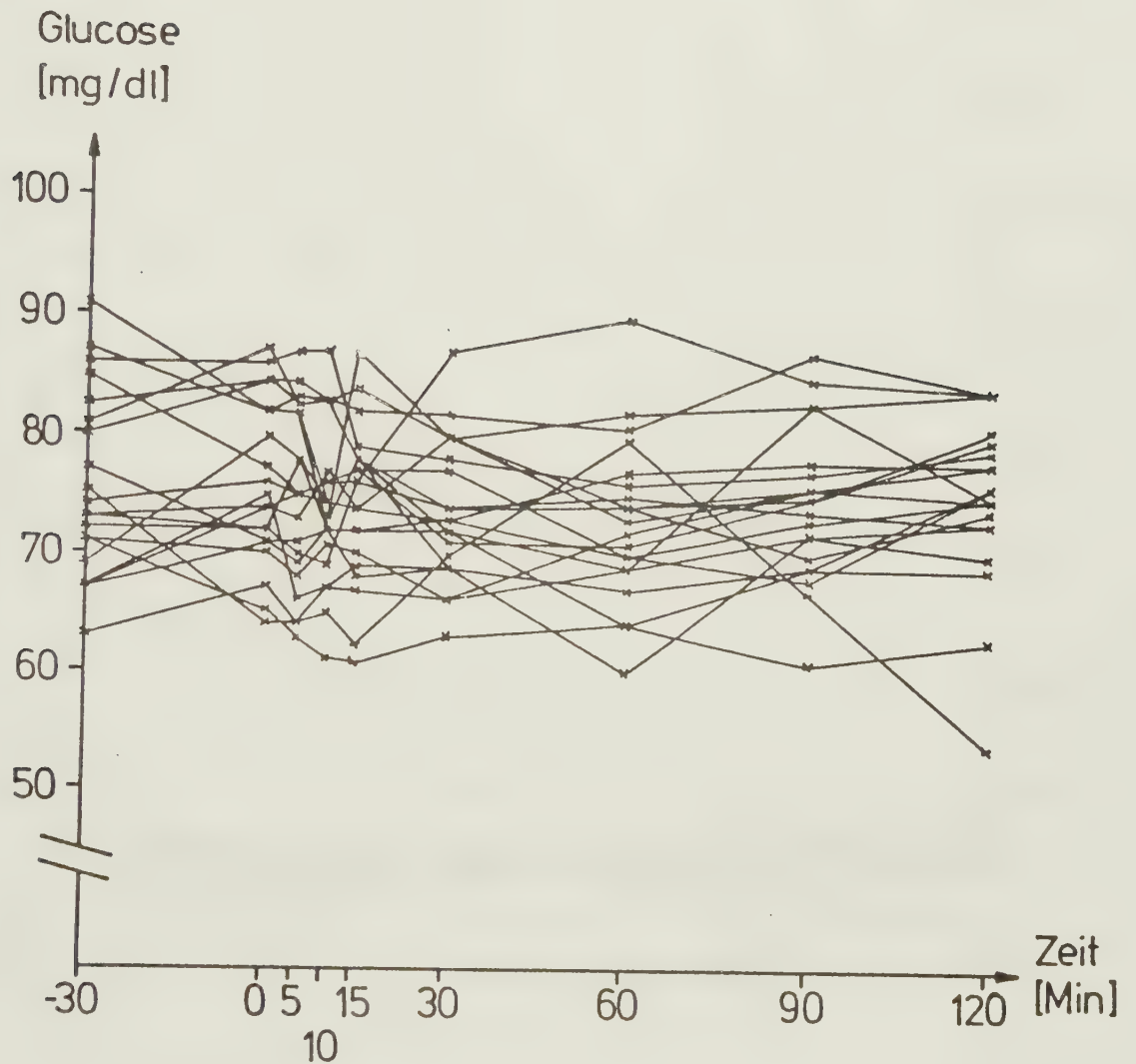


Abb. 2 ::keine tendenzielle Veränderung der
Blutzuckerwerte

Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Insulin-Spiegel

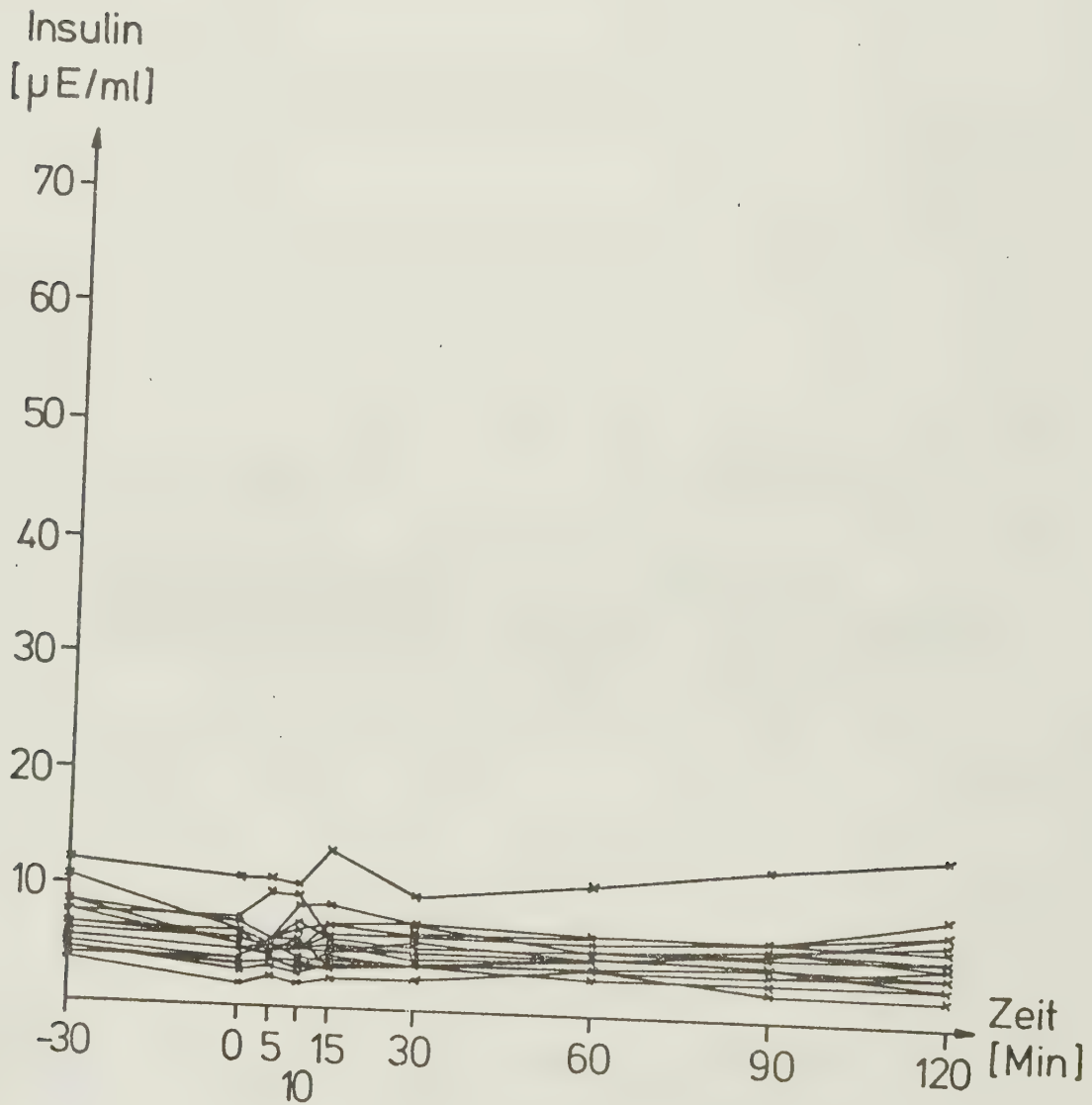


Abb. 3 : keine tendenzielle Veränderung der
Insulinspiegel.

Abb.4: Mediankurve des Insulin

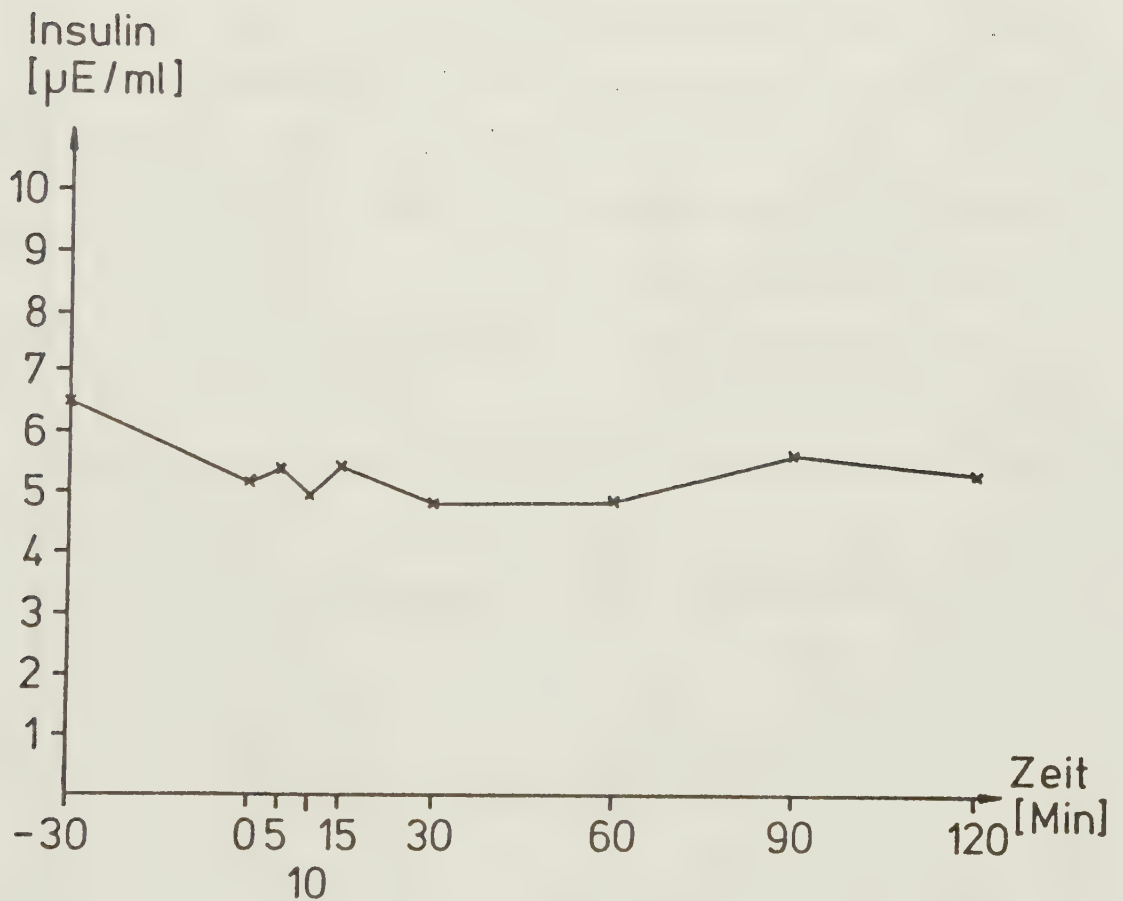


Abb. 4 : keine tendenzielle Veränderung der
Insulin-Medianwerte

III.4. ACTH und Cortisol

Die ACTH-Plasmaspiegel bewegten sich bei den neunzehn Probanden zwischen 0,1 und 49,9 pg/ml (vergl. Tab. 3). Die Spiegel der einzelnen Probanden zeigten im Beobachtungszeitraum zahlreiche ungerichtete Bewegungen (vergl. Abb. 5). Obwohl im Verlaufsbild optisch keine tendenziellen Veränderungen zu erkennen sind (vergl. Abb. 5), zeigt die Mediankurve für alle Probanden (vergl. Abb. 6) während der 30minütigen Ruhephase (t_1-t_2) eine deutliche, danach (t_2-t_8) eine langsamere Abnahme; vor Versuchsende (t_8-t_9) kam es zu einem leichten Wiederanstieg.

Die Cortisol-Serumspiegel lagen zwischen 5,3 und 52,2 ug/dl (vergl. Tab. 4).

Auch hier sanken die Spiegel während der Eingewöhnungsphase schnell, später etwas langsamer ab (vergl. Abb. 7). Auch die Medianwerte sanken entsprechend (vergl. Abb. 8).

Abb.5: Zeitlicher Verlauf der ACTH-Spiegel

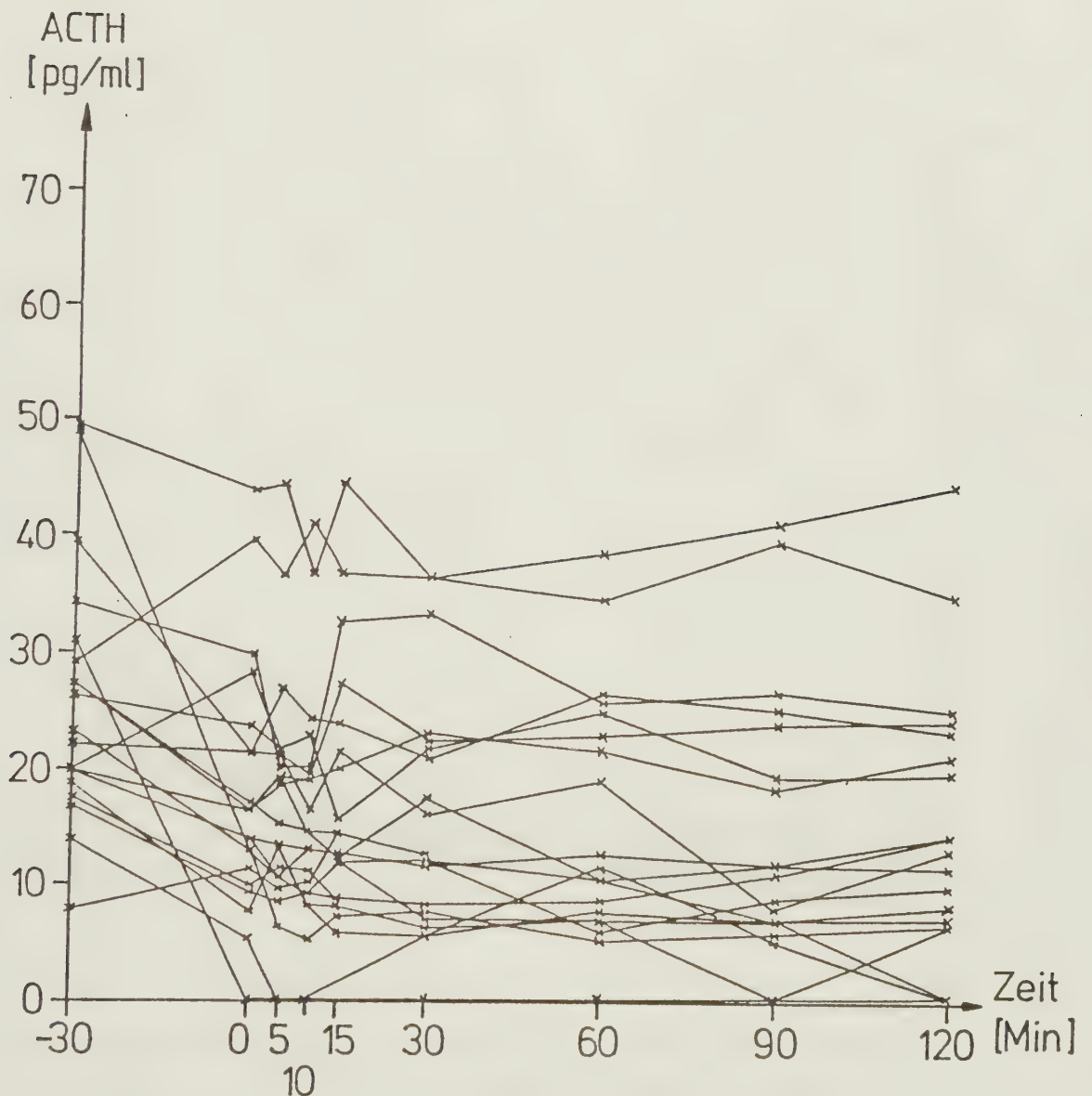


Abb. 5 : Tendenzielle Veränderung der ACTH-Spiegel
wegen großer Streuung nur schwer ersichtlich

Abb.6: Mediankurve des ACTH

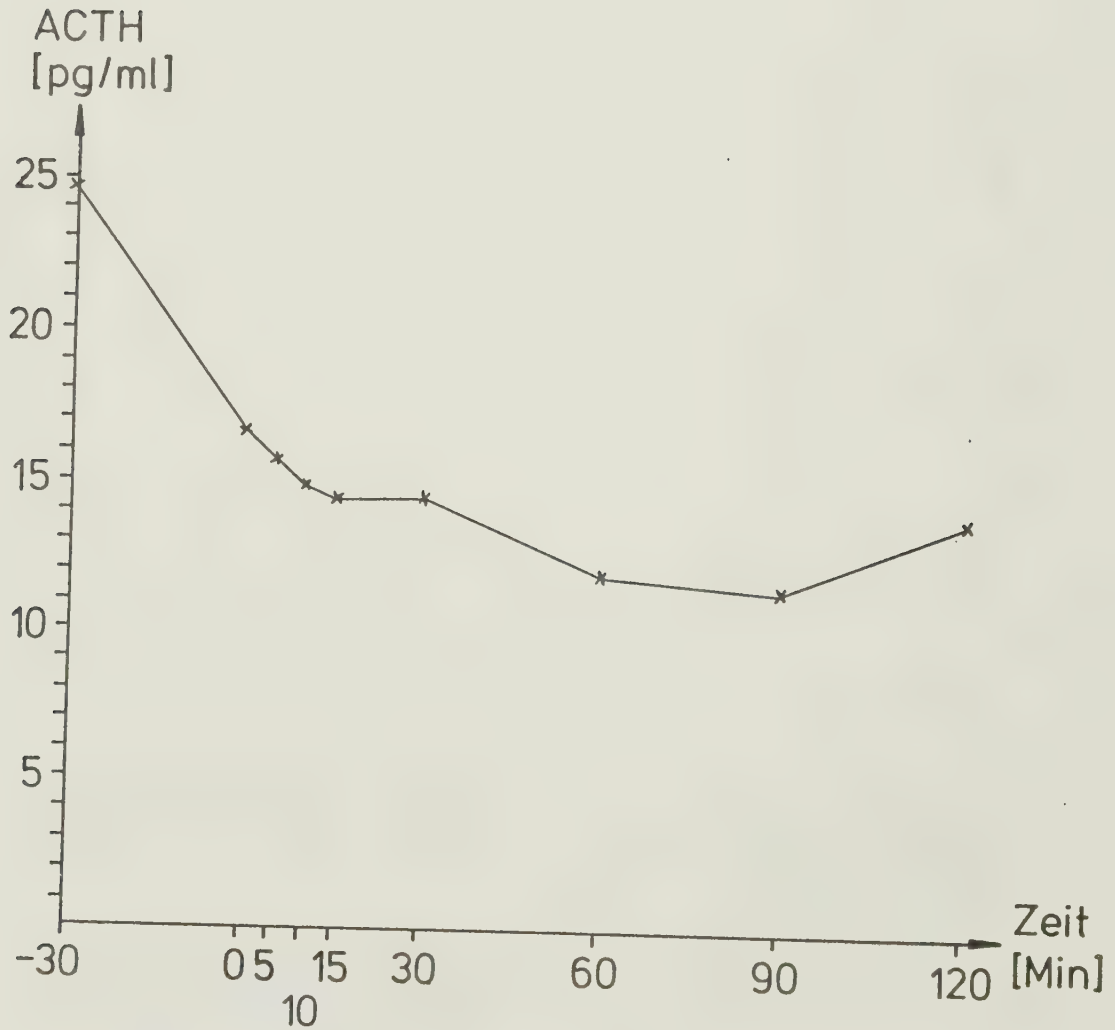


Abb. 6 : insgesamt deutliche Abnahme der ACTH-Medianwerte, am deutlichsten zwischen t_1 und t_2 ; vor t_9 leichter Wiederanstieg

Abb.7: Zeitlicher Verlauf der Cortisol-Spiegel

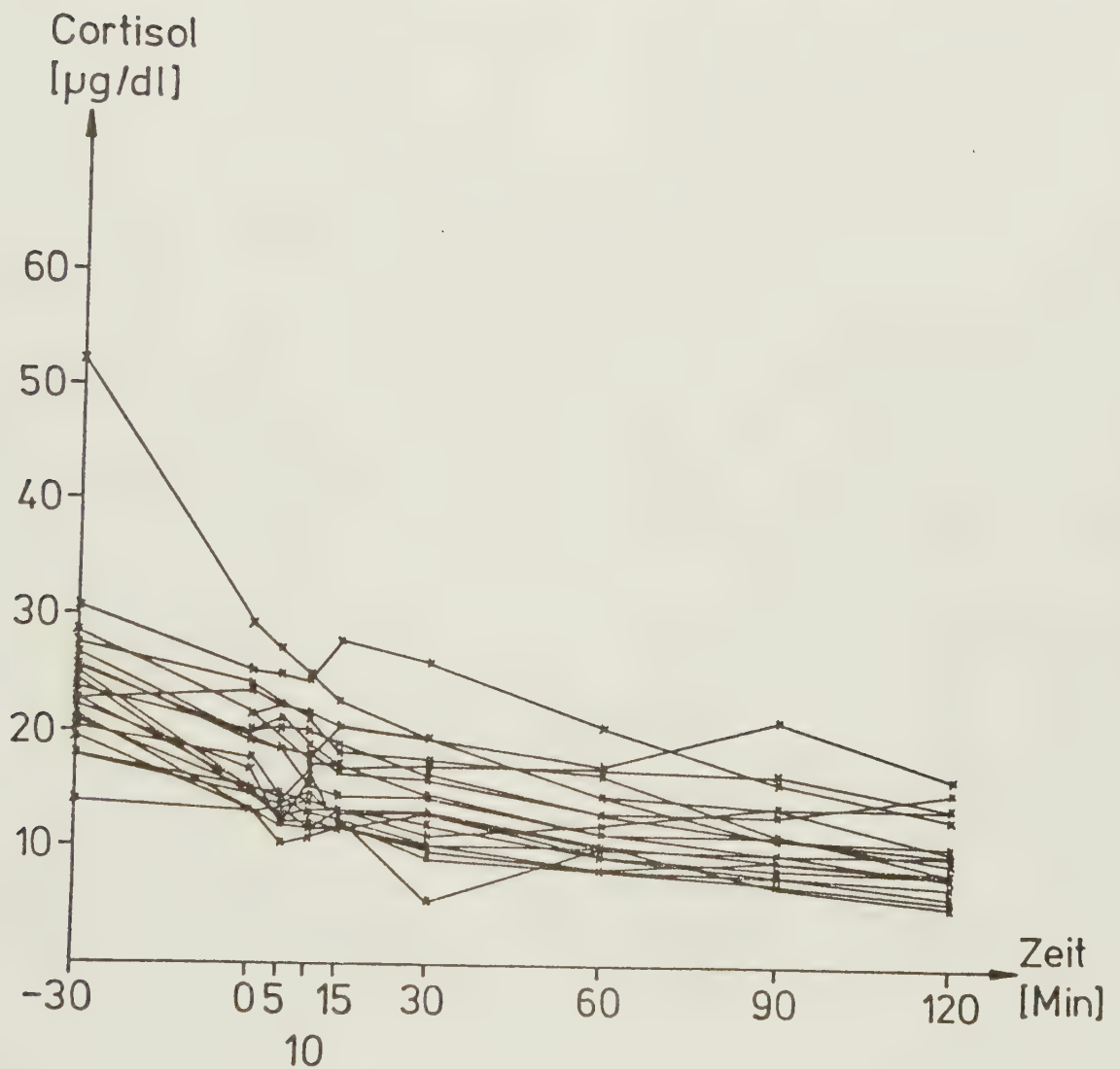


Abb. 7 : tendenzielle Abnahme der Cortisol-Werte

Abb.8: Mediankurve des Cortisol

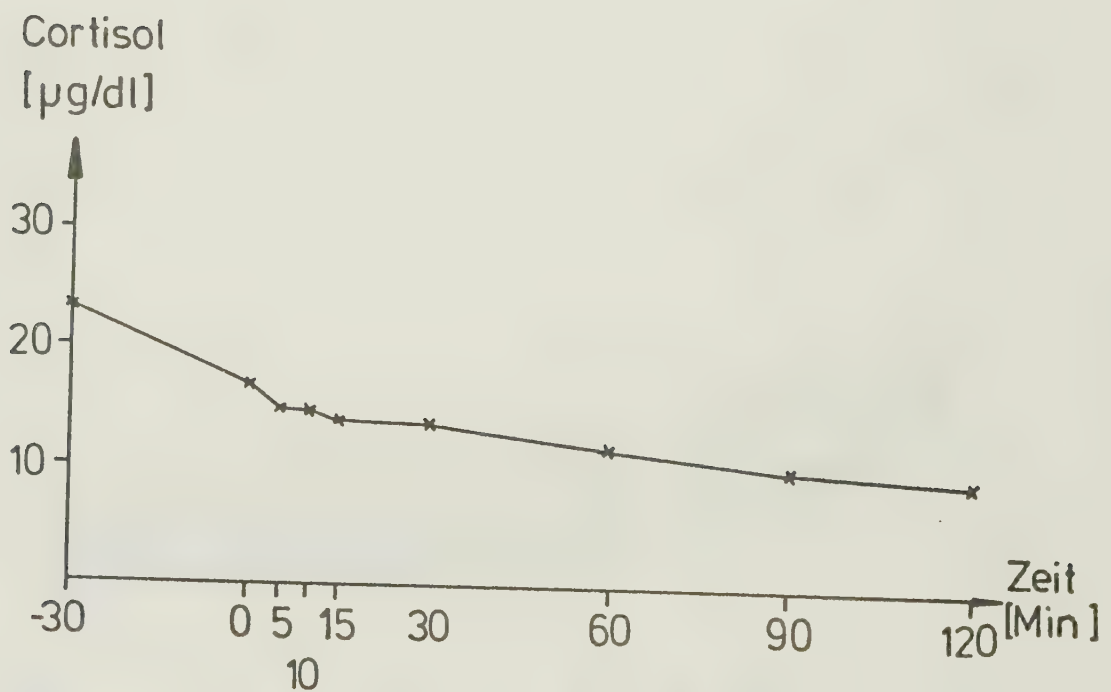


Abb. 8 : deutliche tendenzielle Abnahme der
Cortisol-Medianwerte

III.5. TSH, LH und FSH

Die Serumspiegel aller Probanden während der Untersuchungszeit betrugen:

für TSH 0,0 - 4,4 uE/ml (vergl. Tab. 5),

für LH 1,8 - 17,1 mE 2.IRP/ml (vergl. Tab. 6),

für FSH 2,8 - 25,8 mE 2.IRP/ml (vergl. Tab. 7).

Es fanden zwar verschiedentlich unspezifische Spiegelschwankungen statt, doch zeigte sich bei keinem der Hormone eine signifikante tendenzielle Veränderung der Serumspiegel. dies zeigen sowohl die Verlaufskurven (vergl. Abb. 9, Abb. 11 und Abb. 13), als auch insbesondere die Mediankurven (vergl. Abb. 10, Abb. 12 und Abb. 14).

Abb.9: Zeitlicher Verlauf der TSH-Spiegel

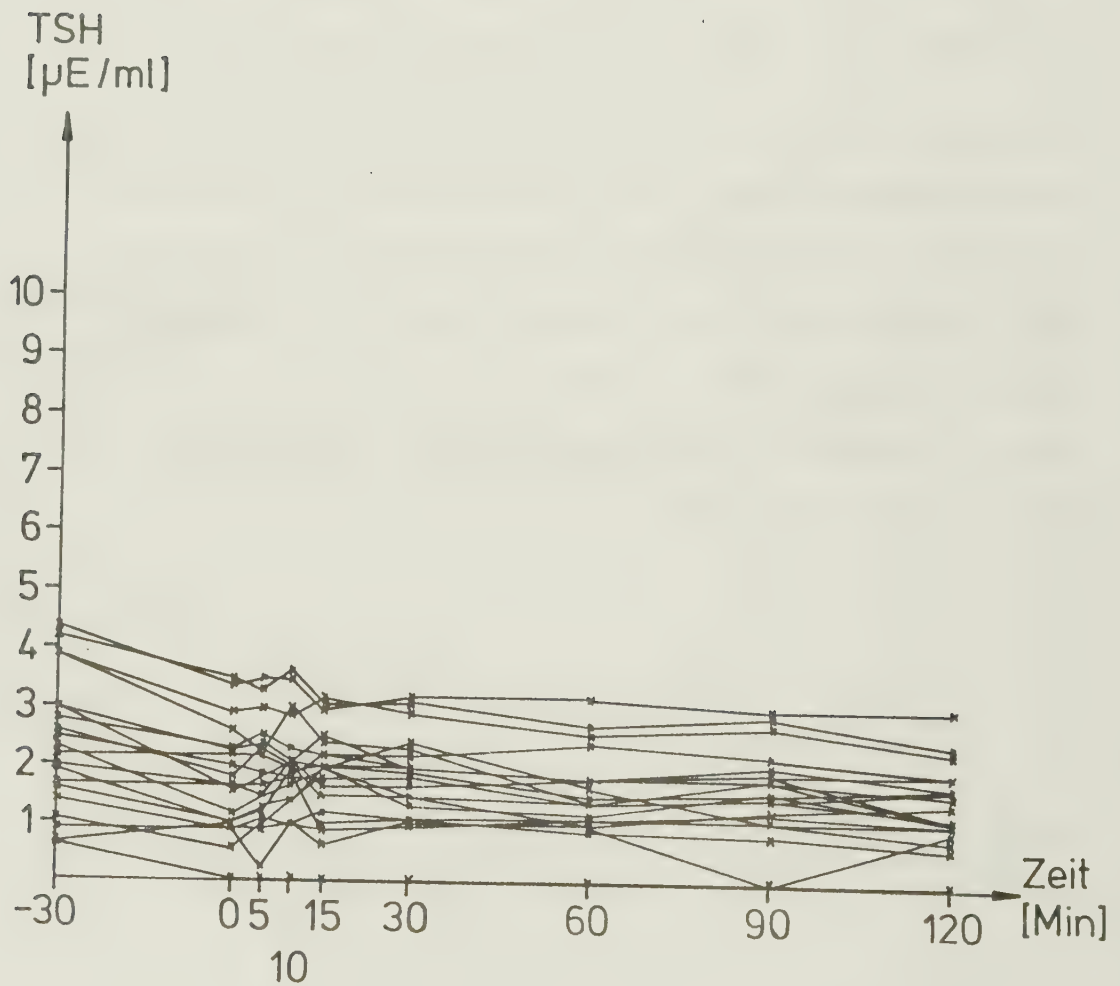


Abb. 9 : keine tendenzielle Veränderung der
TSH-Serumspiegel

Abb.10: Mediankurve des TSH

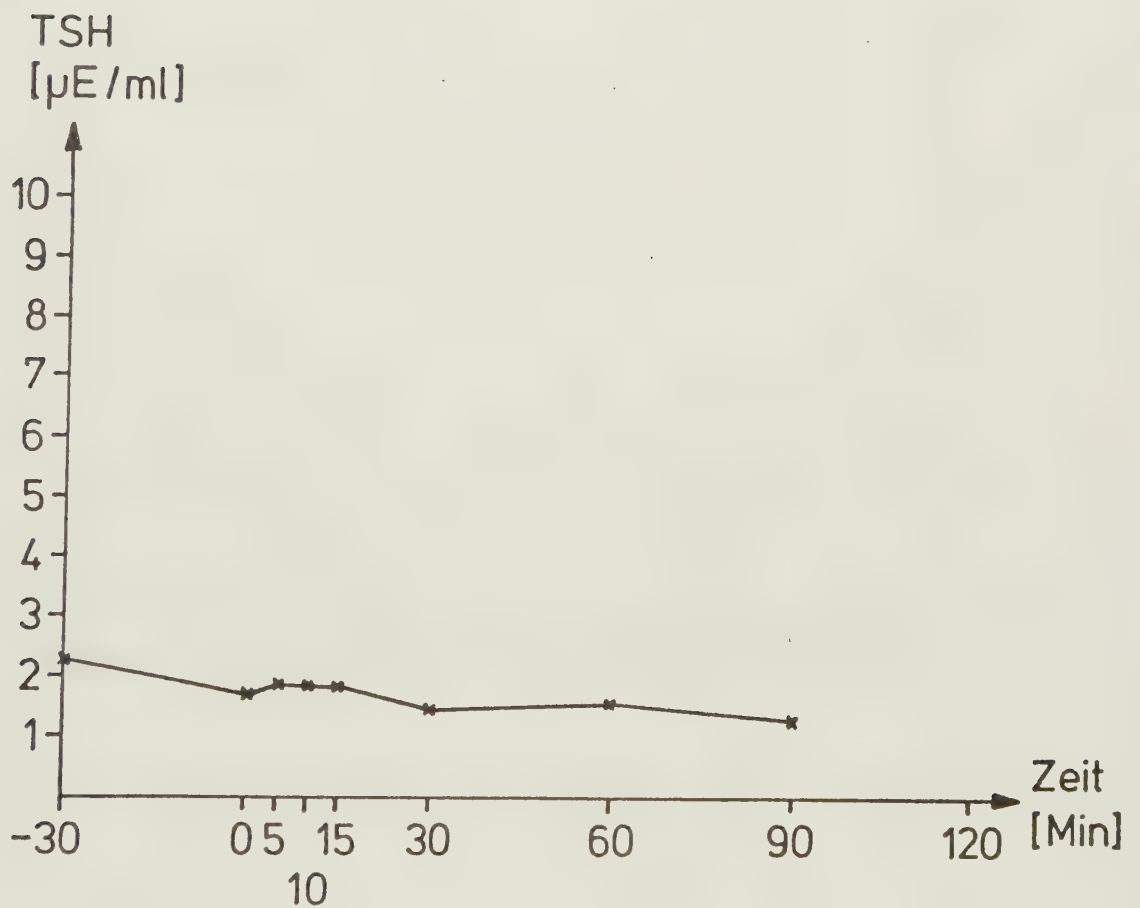


Abb. 10 : keine tendenzielle Veränderung der
TSH-Medianwerte

Abb.11: Zeitlicher Verlauf der LH-Spiegel

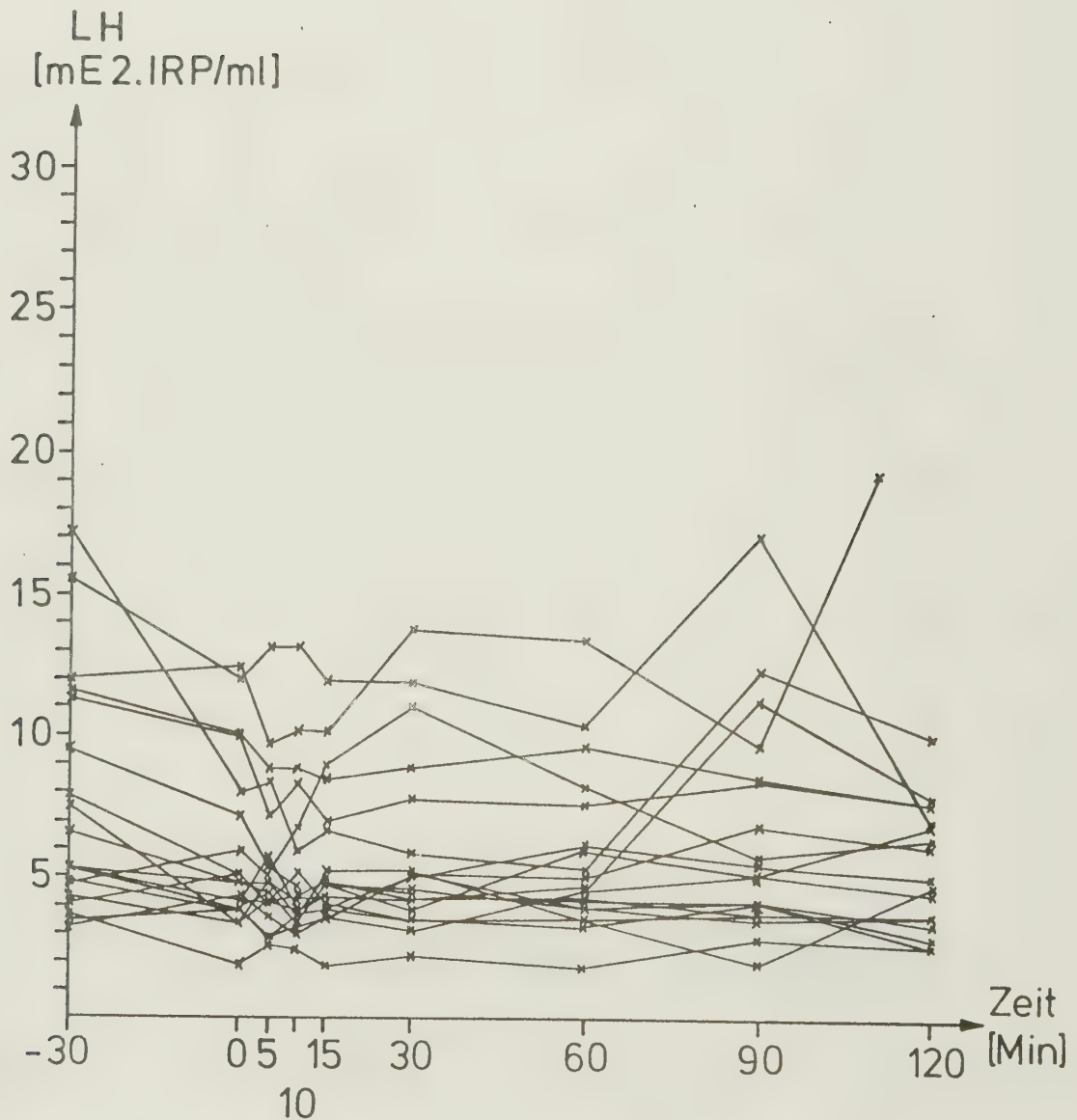


Abb. 11 : keine tendenzielle Veränderung der
LH-Serumspiegel

Abb.12: Mediankurve des LH

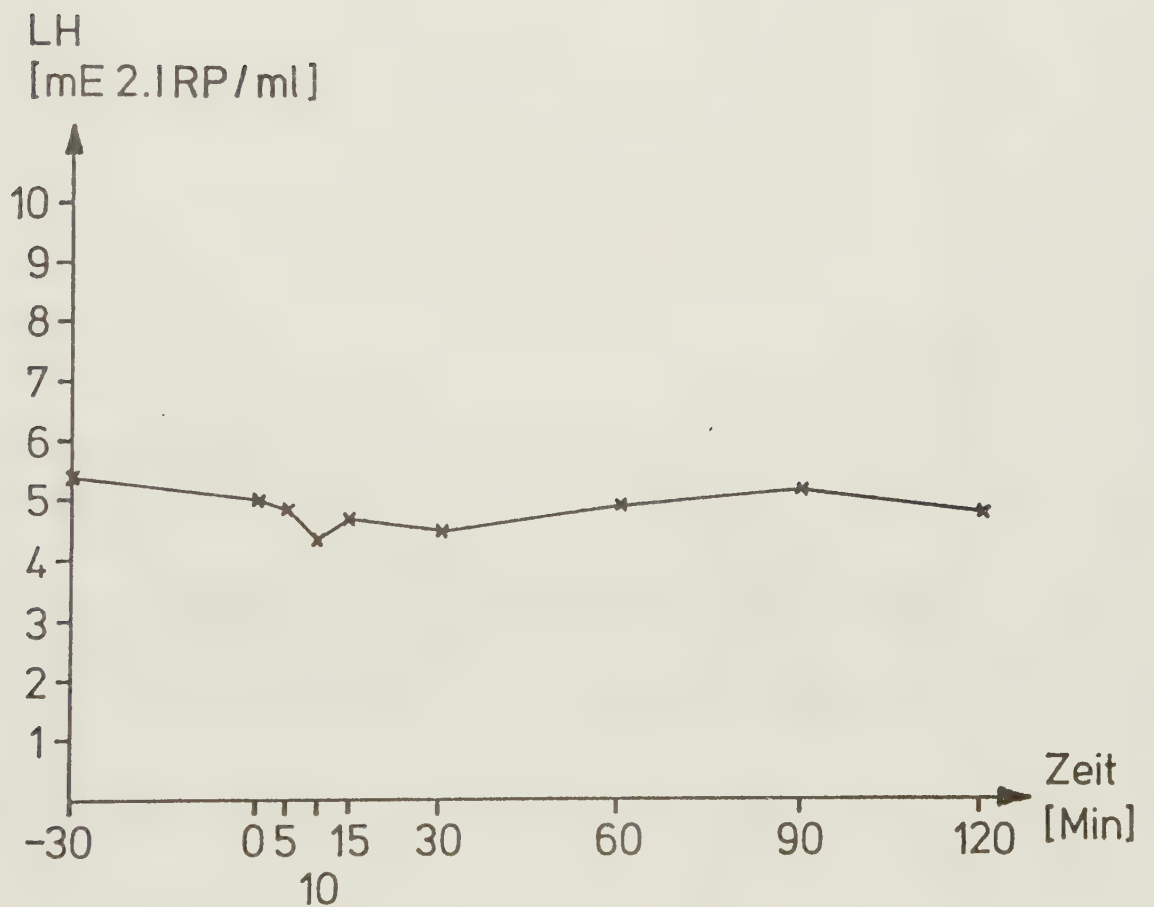


Abb. 12 : keine tendenzielle Veränderung der
LH-Medianwerte

Abb.13: Zeitlicher Verlauf der FSH-Spiegel

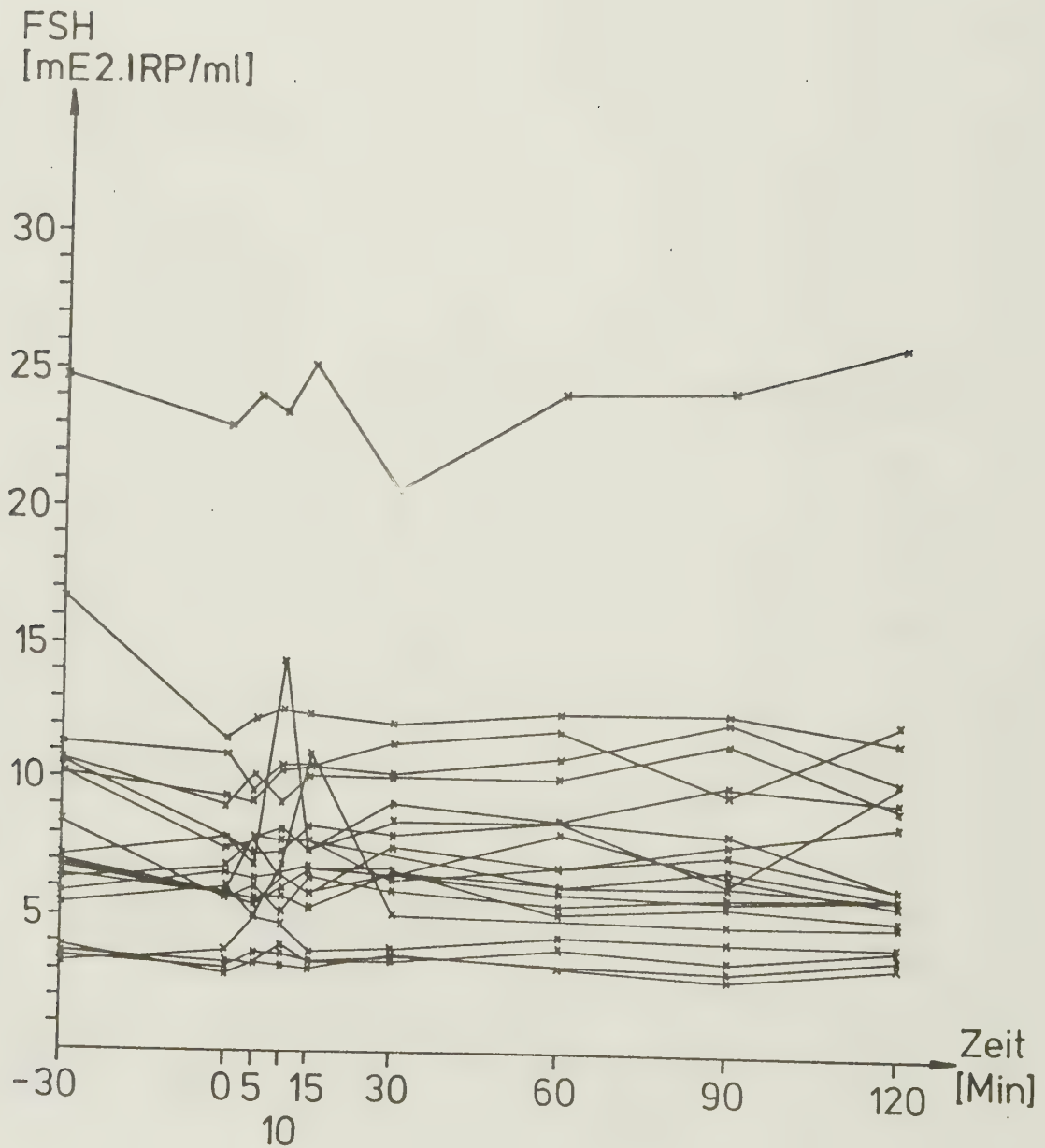


Abb. 13 : keine tendenzielle Veränderung der FSH-Serumspiegel

Abb.14: Mediankurve des FSH

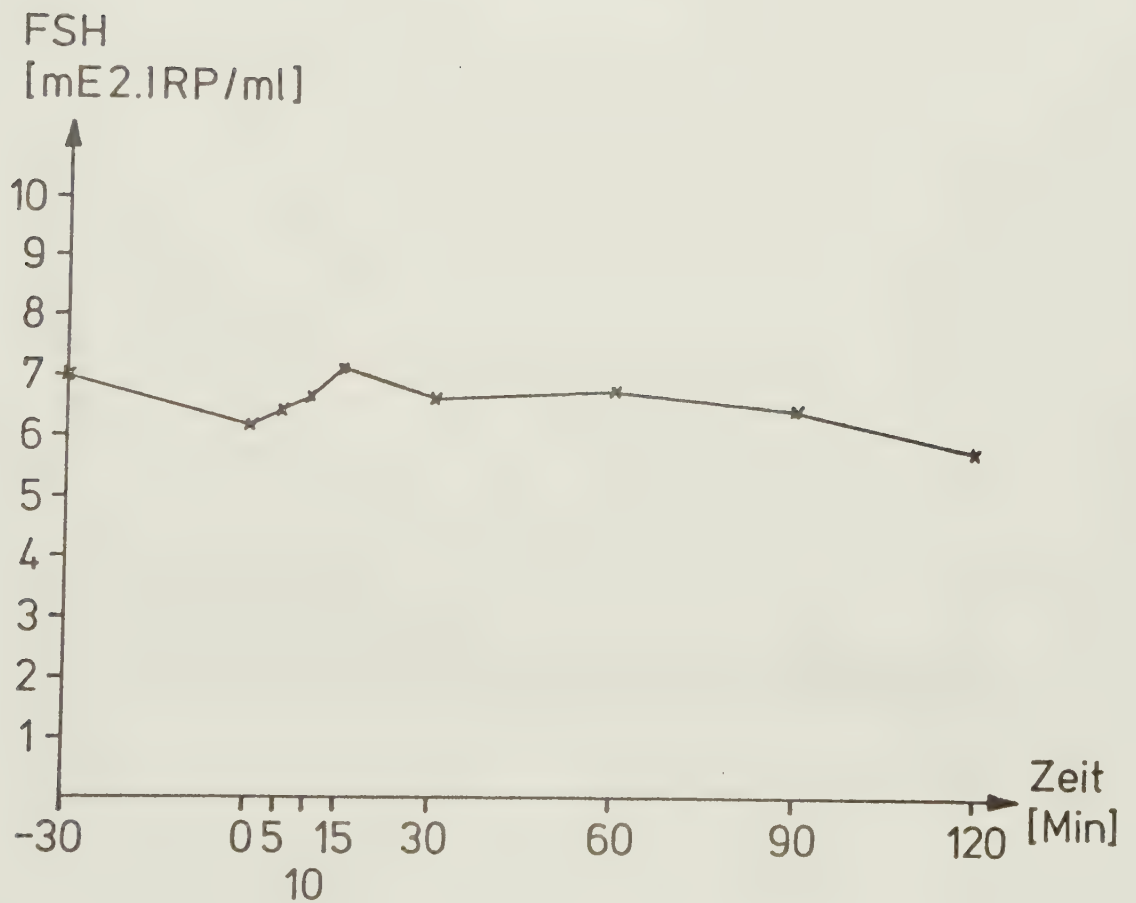


Abb. 14 : keine tendenzielle Veränderung der
FSH-Medianwerte

III.5. Prolactin (PRL)

Die PRL-Serumspiegel bewegten sich zwischen 1,2 und 26,2 ng/ml (vergl. Tab. 8).

Sowohl das Verlaufsbild (vergl. Abb 15), als auch die Mediankurve (vergl. Abb. 16) veranschaulichen, daß die Spiegel zunächst rasch (t_1-t_2), dann langsamer (t_2-t_9) abgesunken sind.

Abb.15: Zeitlicher Verlauf der Prolactin-Spiegel

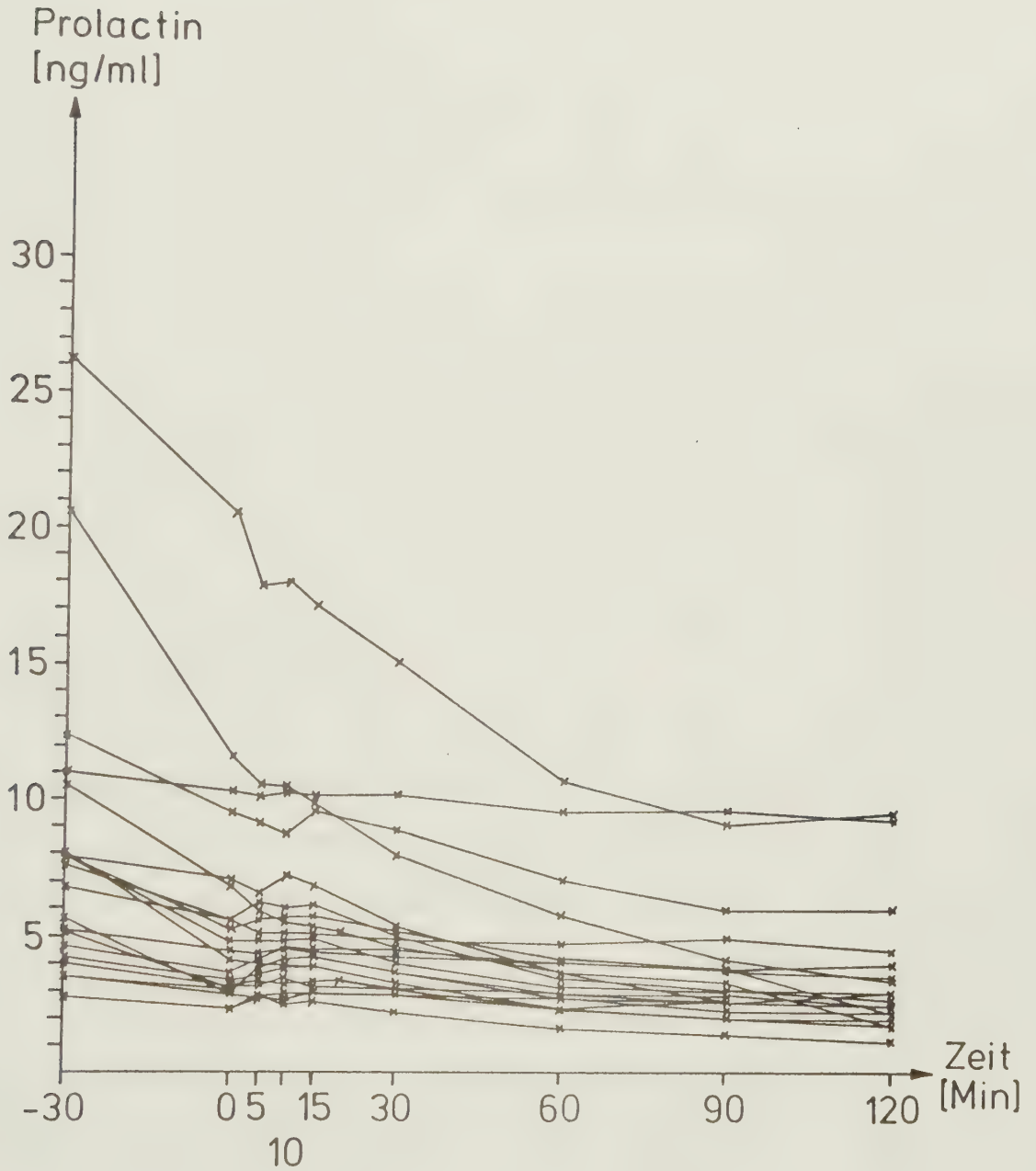


Abb. 15 : ein tendenzieller Abfall der Prolactin-Spiegel ist anzunehmen

Abb.16:Mediankurve des Prolactin

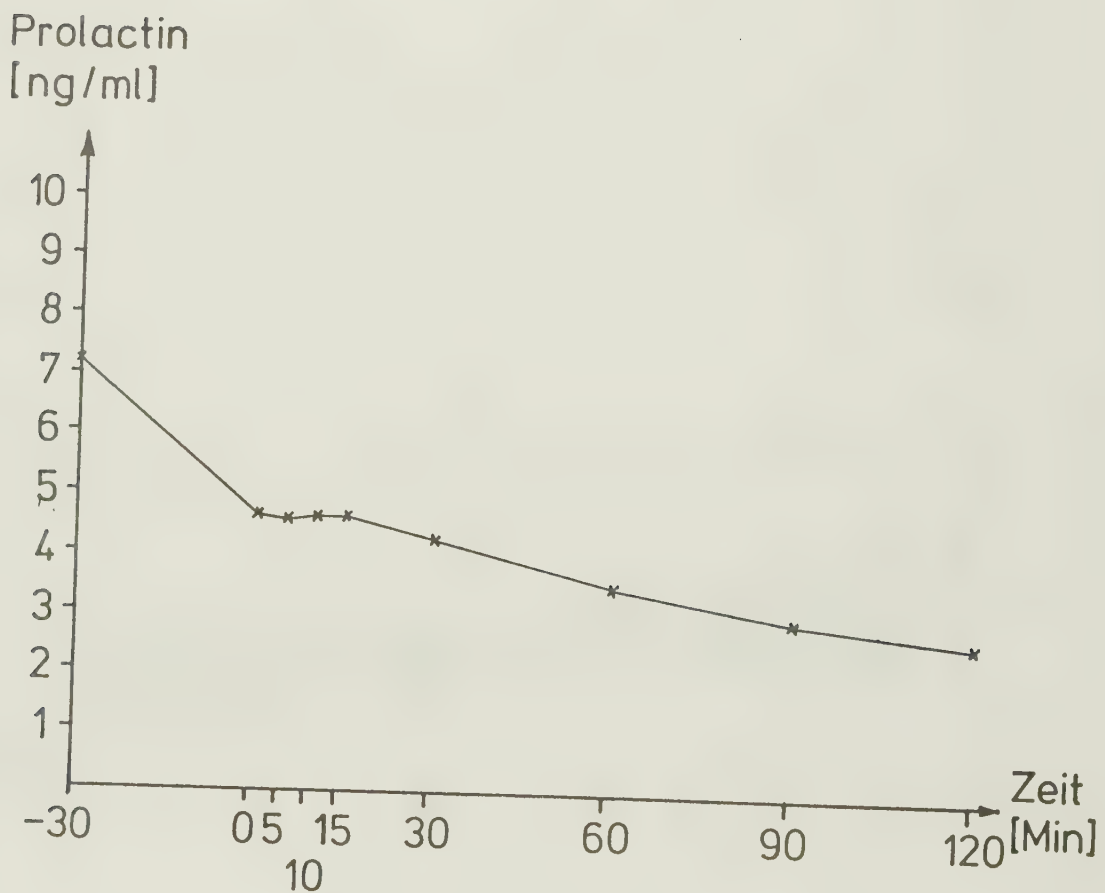


Abb. 16 : deutliche Abnahme der Prolactin-Medianwerte um ca. die Hälfte; steilster Abfall zwischen t_1 und t_2

III.7. Wachstumshormon (GH)

Aus den Meßwerten zum Zeitpunkt t_2 ergab sich für alle Probanden ein durchschnittlicher basaler GH-Serumspiegel von $3,62 \pm 5,15$ ng/ml (arithmetisches Mittel $\pm$ Standardabweichung).

Nach der GRF-Injektion stiegen die GH-Spiegel im peripheren Blut bei allen Probanden signifikant an (vergl. Tab. 9, Abb. 17, Abb. 18 und Abb. 19).

Dieser Anstieg hatte ausnahmslos bereits 5 Minuten nach der Injektion begonnen, jedoch variierte die Steilheit der Anstiege ebenso wie die Höhe der maximal erreichten GH-Spiegel erheblich:

Bei sechs der Probanden, darunter drei der fünf Frauen, fand der steilste Anstieg bereits innerhalb der ersten 5 Minuten post injectionem statt, bei neun Probanden, darunter eine Frau, zwischen der 5. und der 10. Minute, bei drei Probanden, darunter eine Frau, zwischen der 10. und der 15. Minute und bei einem Probanden zwischen der 15. und der 30. Minute (vergl. Tab. 10).

Auch die Höhe der GH-Maxima variierte in weiten Grenzen (Range 9,7 bis 149,2 ng/ml).

Durchschnittlich lagen sie bei $37,34 \pm 38,51$ ng/ml, wobei die fünf Frauen mit $76,14 \pm 56,66$ ng/ml, Range 23,3 bis 149,2 ng/ml, deutlich höhere Werte

erreichten als die vierzehn Männer mit $23,49 \pm 16,76$ ng/ml, Range 9,2 bis 70,4 ng/ml (jeweils arithmetisches Mittel $\pm$ Standardabweichung).

Nach frühestens 15 und spätestens 30 Minuten begannen die GH-Spiegel wieder zu sinken (Halbwertszeit des GRF : $7,6 \pm 1,7$ Minuten; 26).

Der GH-Abfall ging bei allen Probanden deutlich langsamer vonstatten als der vorherige Anstieg (Halbwertszeit des GH : 25 Minuten; 23, 56). Jedoch waren die Spiegel zwei Stunden nach der GRF-Injektion, am Ende unserer Beobachtungszeit, bei allen Probanden wieder auf den durchschnittlichen Basalwert ± 2 SD abgesunken.

Abb.17: Zeitlicher Verlauf der
GH-Spiegel
(nur weibliche Probanden)

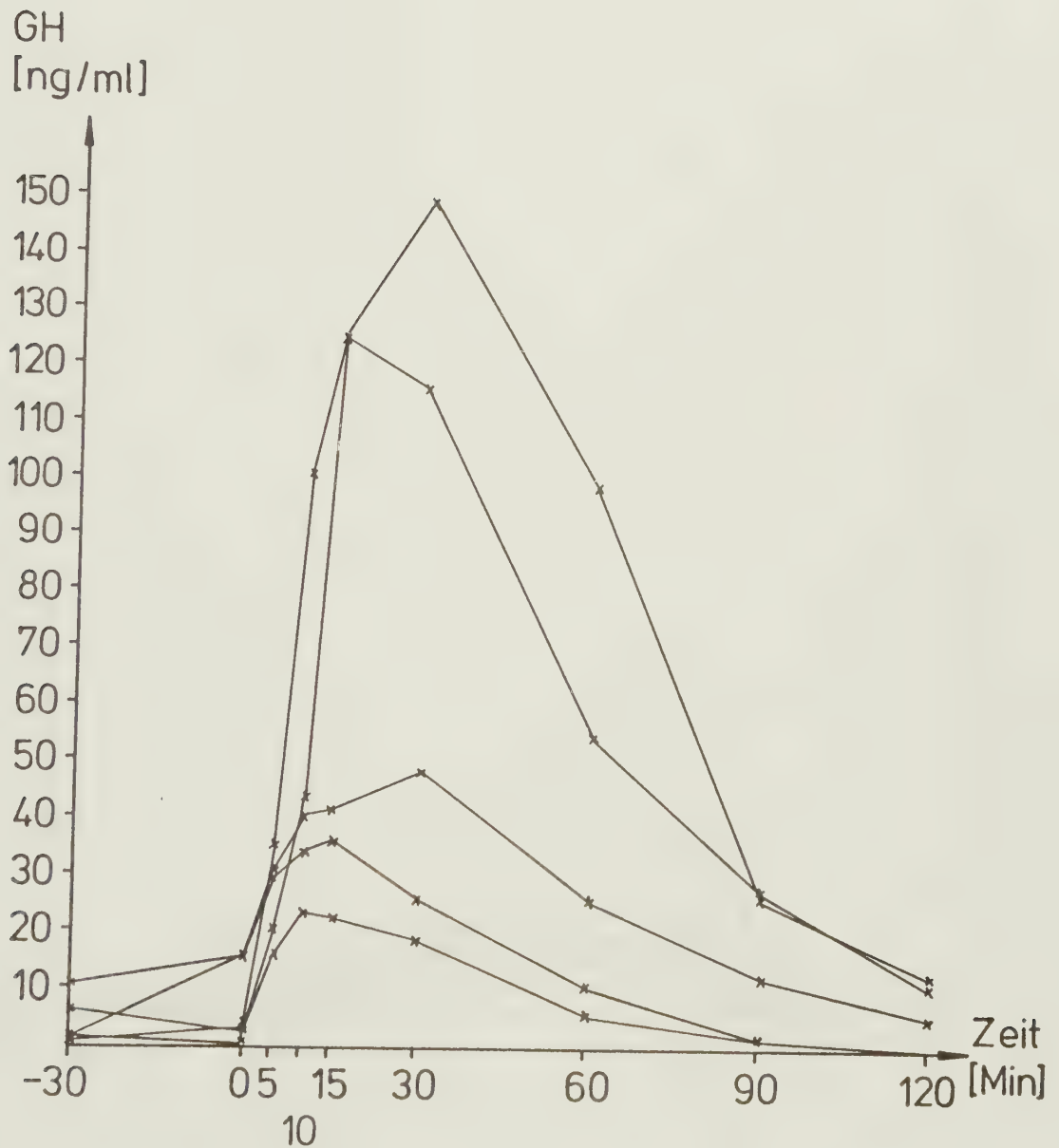


Abb. 17 : steiler Anstieg der GH-Spiegel wenige Minuten nach GRF-Injektion; langsamer Wiederabfall im Verlauf der folgenden zwei Stunden

Abb.18: Zeitlicher Verlauf der
GH-Spiegel
(nur männliche Probanden)

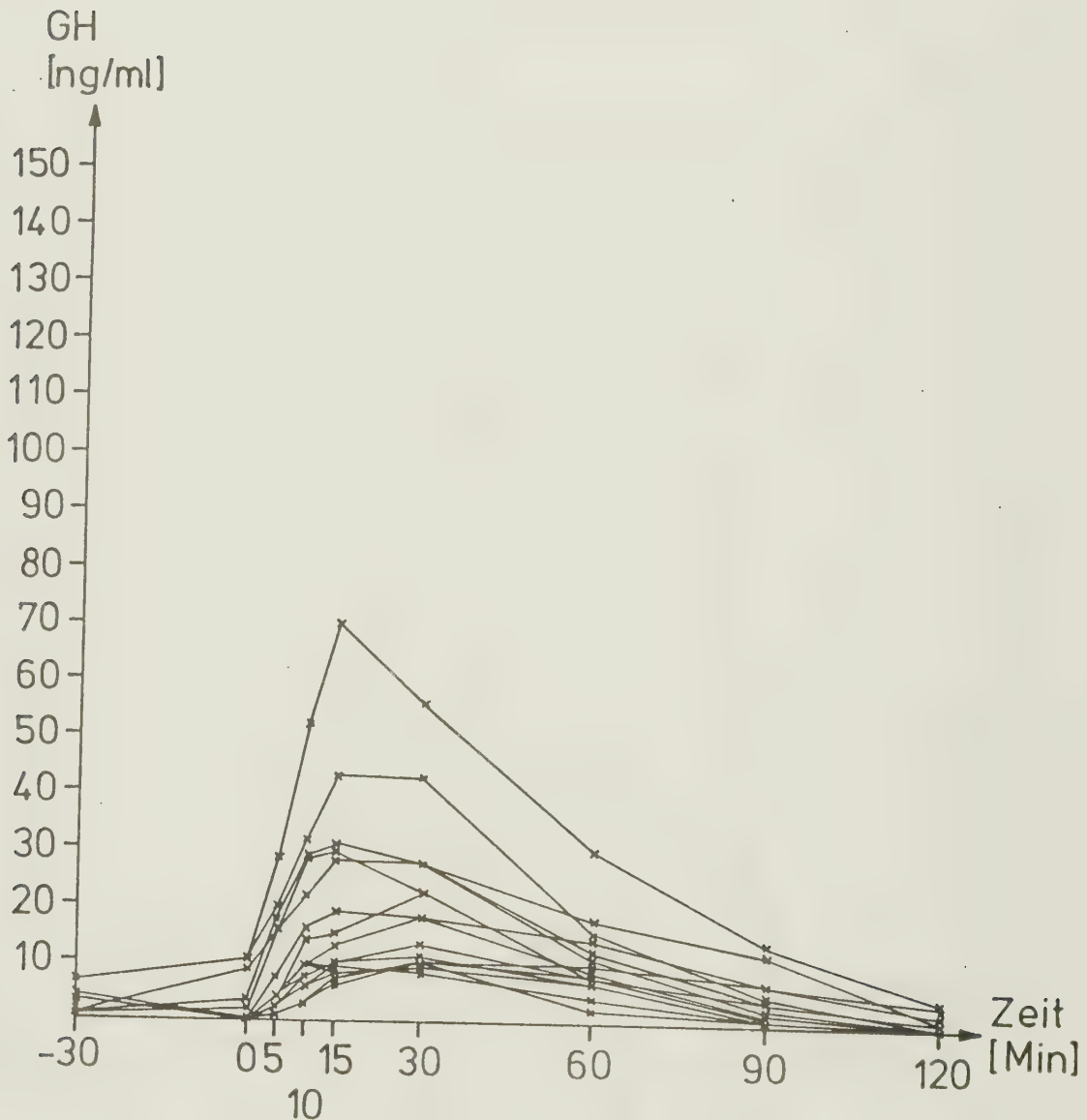


Abb. 18 : steiler Anstieg der GH-Spiegel wenige Minuten nach GRF-Injektion; langsamer Wiederabfall im Verlauf der folgenden zwei Stunden

Abb.19:Mediankurve des GH

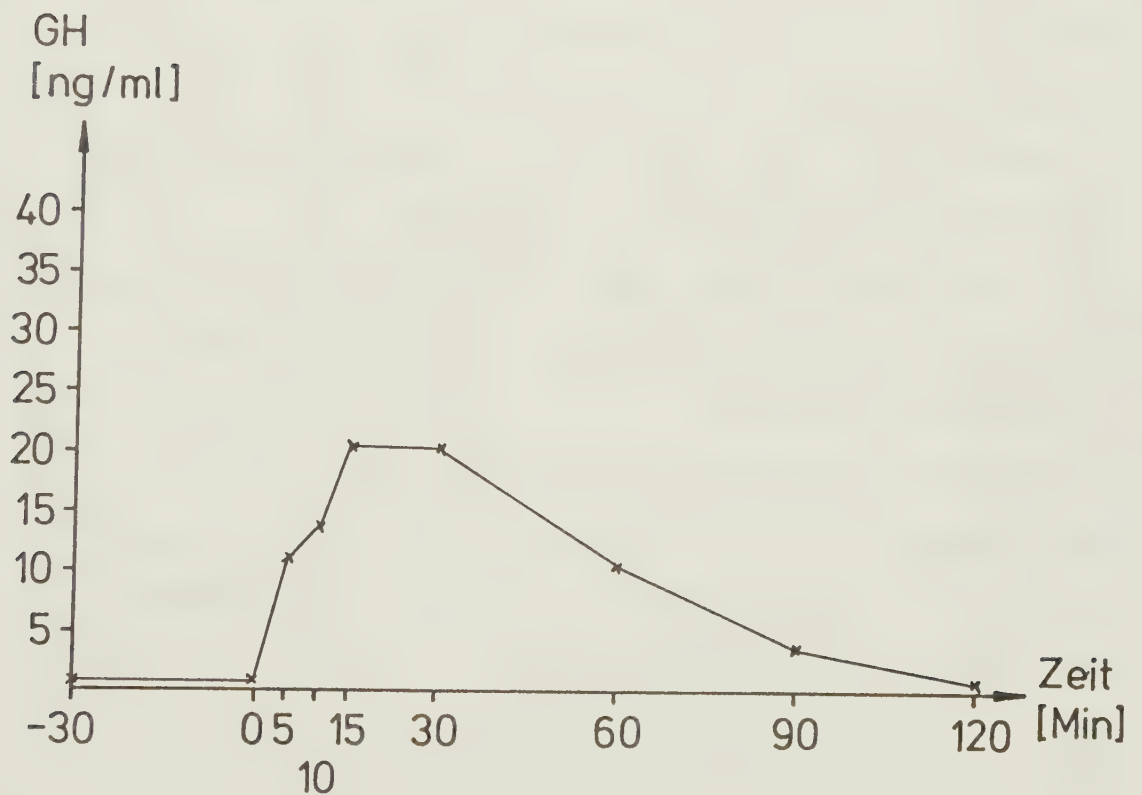


Abb. 19 : steiler Anstieg der GH-Medianwerte unmittelbar nach GRF-Injektion; Maximum nach 15 Min. erreicht; langsamer Wiederabfall auf den Basalwert im Verlauf von zwei Stunden

III.8. Somatostatin (SRIF)

Unsere Messungen ergaben für die verbliebenen 19 Probanden SRIF-Plasmaspiegel von 3,36 bis 250,08 pg/ml (vergl. Tab. 12).

Der Median betrug 10,90 pg/ml.

Im Versuchsverlauf blieben die SRIF-Spiegel bei zwölf der Probanden nahezu konstant (SD unter 5 pg/ml). Bei den anderen gab es dagegen mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Spiegelschwankungen, die sich bei vier der Probanden (P_{10} , P_{12} , P_{14} , P_{19}) zwischen 3,36 und 63,24 pg/ml bewegten, bei drei Probanden (P_9 , P_{11} , P_{15}) gar die Grenze von 100 pg/ml überschritten (vergl. Tab. 12 und Abb. 22).

Die Mediankurve (vergl. Abb. 23) läßt jedoch erkennen, daß insgesamt die SRIF-Spiegel keine ausgeprägten Veränderungen zeigten.

Der für alle Probanden ermittelte durchschnittliche SRIF-Spiegel von t_1 - t_9 liegt mit $22,40 \pm 35,83$ pg/ml nahe der oberen Grenze der von der INC angegebenen Normalwerte (10,0 - 25,0 pg/ml).

Ursache dafür sind zwei Ausreißer aus dem Probandenkollektiv (P_9 , P_{11}), die mit Durchschnittswerten von 75,06 pg/ml bzw. 98,27 pg/ml um ein Vielfaches über dem Durchschnitt der anderen lagen.

Weitere zwei Probanden (P_{15} , P_{19}) hatten mäßig erhöhte Durchschnittswerte (35,71 pg/ml bzw.

29,27 pg/ml).

Alle übrigen Probanden hatten durchschnittliche SRIF-Spiegel von 7,78 bis 19,51 pg/ml (vergl. Tab. 12).

Zwischen Frauen und Männern gab es keine ausgeprägten Unterschiede in der Höhe der durchschnittlichen SRIF-Plasmaspiegel :

Frauen $26,05 \pm 36,80$ pg/ml, Range 7,3 bis 139,7 pg/ml;

Männer $21,24 \pm 35,71$ pg/ml, Range 3,4 bis 250,1 pg/ml

(jeweils arithmetisches Mittel $\pm$ Standardabweichung).

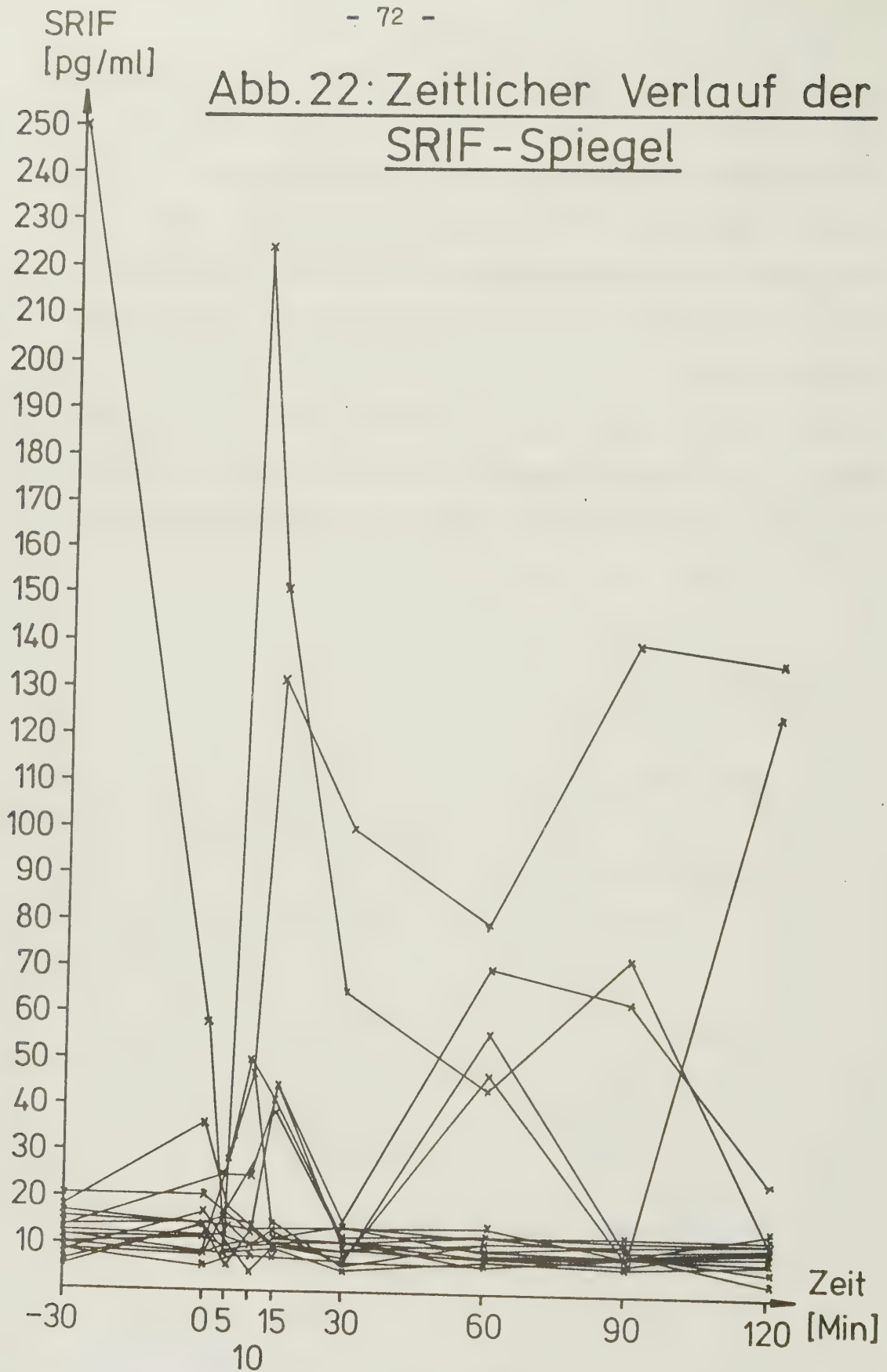


Abb. 22 : keine tendenziellen Veränderungen der SRIF-Spiegel erkennbar, jedoch z.T. erhebliche ungerichtete Spiegelschwankungen

Abb.23:Mediankurve des SRIF

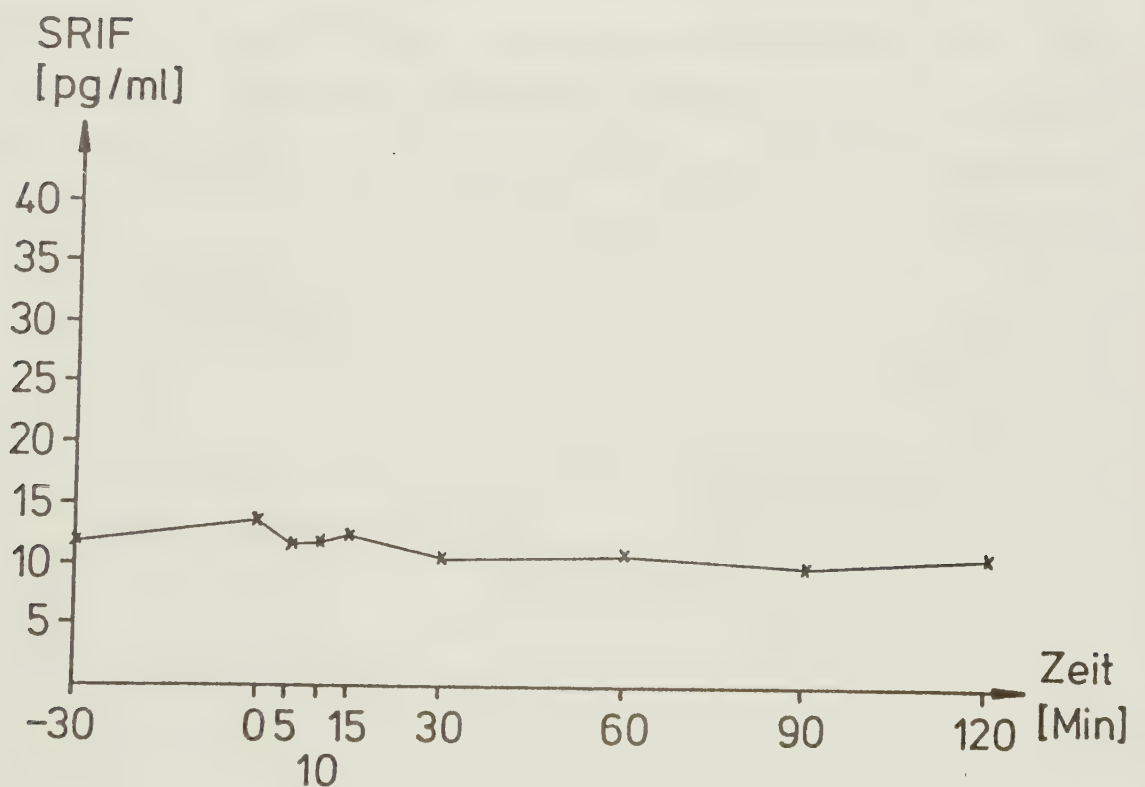


Abb. 23 : keine tendenzielle Veränderung der SRIF-Medianwerte während der Beobachtungszeit

IV. D I S K U S S I O N

=====

IV.1. Unerwünschte Wirkungen

Wir konnten keine ernsten unerwünschten Wirkungen feststellen (vergl. Kap. III.2.).

Es zeigten sich analog zu den Ergebnissen früherer Untersucher (14, 15, 16, 20, 21, 26, 28, 47) lediglich geringgradige vegetative Sensationen, die in unserem Versuch bei sechs der neunzehn Probanden (31,6 %) auftraten (vergl. Kap. I.7. und III.2.).

IV.2. Blutzucker und Insulin

Wie bereits in Kap. III.3. geschildert wurde, zeigten sich bei Blutzucker- und Insulinspiegeln bei den verbliebenen 19 Probanden (vergl. Kap. III.1.) im Untersuchungszeitraum keine signifikanten Veränderungen.

Wegen der postrezeptorischen insulinantagonistischen Wirkung des GH (vergl. Kap. I.2.) wäre nach GRF ein Anstieg der Blutzucker-Spiegel und reaktiv auch der Insulin-Spiegel denkbar.

Jedoch wurde dies auch von früheren Untersuchern nicht beobachtet (15, 47).

Möglicherweise sind im GRF-Test die Höhe des GH-Anstieges oder die Zeitspanne, während der erhöhte GH-Spiegel vorliegen, zu gering, um solche Veränderungen zu bewirken.

Da auch GRF-Dosen von bis zu 10 ug/kg Körpergewicht keine Veränderung der Blutzucker- und Insulin-Spiegel bewirken (15, 47), kommt dem Zeitfaktor wahrscheinlich die grössere Bedeutung zu.

IV.3. ACTH und Cortisol

Wie bereits in Kap. III.4. geschildert, zeigte die Mediankurve des ACTH einen zunächst raschen (t_1-t_2), dann langsamen Abfall (t_2-t_8), um gegen Versuchsende (t_8-t_9) wieder geringgradig anzusteigen.

Die Abnahme ist durch Gewöhnung an die Versuchsbedingungen, der leichte Wiederanstieg durch emotionelle Einflüsse vor Versuchsende erklärbar.

Da eine vorherige Feststellung der normalen zirkadianen Spiegelveränderungen ebenso unterblieben ist, wie die Untersuchung einer Kontrollgruppe (statt GRF lediglich Injektion des Lösungsmittels Aqua dest.), kann nicht zwischen Tagesrhythmik, Streßreduktion und GRF-Wirkung unterschieden werden. Dies war jedoch nicht Ziel dieser Studie.

Eine ACTH-Stimulation nach GRF konnte hier, ebenso wie bei verschiedenen Voruntersuchern (14, 15, 26, 47) nicht beobachtet werden.

Wie beim ACTH, so läßt auch das Absinken der Cortisolspiegel (vergl. Kap. III.4.) am ehesten an eine Gewöhnung an die Versuchsbedingungen denken.

Auch hier kann jedoch letztendlich nicht entschieden werden, ob die Abnahme der Spiegel nicht als Gewöhnungseffekt, sondern im Rahmen der normalen Tagesrhythmik zu sehen ist.

Zum Zeitpunkt der GRF-Injektion lag der Cortisol-

Spiegel bei 18 Probanden im Normalbereich, das heißt unter 25 ug/dl, bei einem Probanden (P_1) geringfügig darüber (+ 4,1 ug/dl).

Eine potenzierende Wirkung auf die GH-Antwort dürfte bei diesen Werten nicht zu erwarten sein (vergl. Kap. I.2. und I.7.).

Bei zwei Probanden (P_{12} , P_{14}) mußte vor der Blutentnahme t_6 bzw. t_9 der venöse Zugang neu gelegt werden. Dies führte bei P_{12} zu einem ACTH-Gipfel (+ 6,4 pg/ml), der sich bis zur folgenden Blutentnahme wieder zurückgebildet hatte. Der andere Proband zeigte weder beim ACTH noch beim Cortisol eine Veränderung.

IV.4. TSH, LH und FSH

Wie in Kap. III.5. geschildert, fanden bei den Hormonen TSH, LH und FSH zwar verschiedentlich ungerichtete Spiegelschwankungen statt, jedoch keine gerichtete Veränderung.

Dies entspricht den in Kap. II.3.3. geschilderten Erwartungen (5, 14, 15, 16, 26, 47).

IV.5. Prolactin (PRL)

In Kap. III.6. wurde bereits dargestellt, daß die Prolactin-Serumspiegel von t_1 bis t_9 um mehr als die Hälfte abgesunken sind.

Dies könnte durch eine Stress-bedingte Stimulation zu Beginn und nachfolgende Gewöhnung an die Versuchsbedingungen verursacht sein.

Wie schon bei ACTH und Cortisol (vergl. Kap. IV.3.) ist jedoch auch hier ein Absinken im Rahmen des normalen Tagesrhythmus nicht auszuschließen, denn auch hier sind die vorherige Feststellung der normalen zirkadianen Spiegelveränderungen und die Untersuchung einer Kontrollgruppe unterblieben.

Als eventuelle GRF-induzierte Veränderung der Prolactinspiegel wäre am ehesten ein sofortiger oder verzögerter Anstieg nach der GRF-Applikation zu erwarten. Dies fand jedoch während der Beobachtungszeit nicht statt.

Das Ergebnis entspricht den Beobachtungen früherer Untersucher (5, 15, 16, 26, 47).

IV.6. Wachstumshormon (GH)

Wie in Kap. III.7. geschildert, zeigte sich bei allen Probanden nach der GRF-Injektion ein deutlicher GH-Anstieg, der ausnahmslos nach 5 Minuten begonnen hatte und nach 2 Stunden wieder abgeklungen war. Steilheit und Maxima der GH-Anstiege variierten dabei trotz gleicher GRF-Dosis in weiten Grenzen.

Zwar korrelierte die Steilheit des Anstieges mit der Höhe der Maxima, jedoch bestand kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des steilsten Anstieges und dem Zeitpunkt, zu dem die Maxima erreicht wurden (vergl. Tab. 11).

Kein Zusammenhang bestand insbesondere auch zwischen der Höhe der individuellen Basalwerte und den jeweils erreichten Maximalwerten (vergl. Tab. 11 und Abb. 20).

Bestätigt werden konnte die in Kap. I.2. geäußerte Erwartung eines geschlechtsbezogenen Unterschiedes.

Die durchschnittlich höheren Maxima bei den weiblichen Probanden gegenüber den männlichen entsprechen den Beobachtungen früherer Untersucher (17, 18, 22) und sind auf die mutmaßlich höheren Östrogen-Spiegel der weiblichen Probanden zurückzuführen, die wir allerdings nicht mitgemessen haben.

Zur Erklärung der erheblichen interindividuellen Unterschiede bei Anstiegssteilheit und Maxima lassen

sich die bei einer einheitlichen Dosis von 50 µg GRF auftretenden Differenzen in der spezifischen Dosis (µg GRF/kg Körpergewicht) nur bedingt heranziehen: Zwar läßt sich das Probandenkollektiv in verschiedene Dosisgruppen einteilen, die mit steigender spezifischer Dosis auch steigende GH-Maxima erreichen, z.B.:

Anzahl	µg GRF/kg KG	durchschnittliche GHmax.
9	0,60 - 0,70	23,59 ± 19,69 ng/ml
5	0,71 - 0,80	29,12 ± 15,45 ng/ml
5	0,81 - 0,91	70,32 ± 61,56 ng/ml

Jedoch sind auch innerhalb dieser Gruppen die Unterschiede beträchtlich (vergl. Tab. 11 und Abb. 21).

Desweiteren sind in der dritten Gruppe alleine vier der fünf Frauen, bei denen unabhängig von der Dosis höhere GH-Anstiege als bei Männern beschrieben sind (17, 18, 22)). Es läßt sich also in unserem Probandenkollektiv im Bereich von 0,60 bis 0,91 µg GRF/kg KG zwar eine gewisse Dosis-Antwort-Proportionalität feststellen, diese reicht jedoch nicht aus, um die erheblichen interindividuellen Unterschiede der GH-Antwort zu erklären.

Diese Problematik zeigte sich schon beim Vergleich der Studien, die zur Auswahl der GRF-Dosis herangezogen worden waren (vergl. Kap. I.7. ; 14, 15, 16, 26, 47).

Die Ergebnisse der unter Thyroxin-Dauermedikation stehenden Probandin (P₉) hoben sich nicht aus den Ergebnissen der anderen Probanden heraus.(vergl. Tab. 9).

Die von einigen Autoren (7) beobachtete Potenzierung der GH-Antwort durch Schilddrüsenhormone konnte in diesem Fall nicht beobachtet werden.

Allerdings ist zu berücksichtigen, daß es sich um eine Hormonsubstitution und nicht um eine Erhöhung des Thyroxin-Spiegels über die Norm handelte.

Auch bei dem Probanden mit basal leicht erhöhtem Cortisol-Serumspiegel (P_1) ergab sich kein überdurchschnittlicher GH-Anstieg. Es war auch nicht zu erwarten, daß ein so geringgradig erhöhter Cortisol-Spiegel zur Potenzierung der GH-Antwort, wie sie verschiedentlich beschrieben wurde (7, 13), ausreicht.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß das typische Bild mit sofortigem steilem GH-Anstieg nach GRF-Injektion, großer und von der Höhe der Basalwerte unabhängiger Streubreite der Maxima, und langsamem Wiederabfall auf die Ausgangswerte innerhalb von zwei Stunden den in Kap. I.7. beschriebenen Erfahrungen anderer Autoren entspricht (14, 15, 16, 19, 25, 26, 28, 47, 48).

Tab. 11 : Maximale Steilheit des GH-Anstieges (dGH max.),
basale und maximale GH-Serumspiegel (GH basal,
GH max.) in Relation zur GRF-Dosis pro kg
Körpergewicht bei allen Probanden (P₁-P₁₉) unter
Berücksichtigung des jeweiligen Zeitpunktes

	GRF (ug/kg)	GH basal (ng/ml) _x	dGH max. (ng/ml)				GH max. (ng/ml)		
			d ₂ t	d ₃ t	d ₄ t	d ₅ t	t ₄	t ₅	t ₆
P ₄ (m)	0,60	0,60		4,4					11,7
P ₁₅ (m)	0,60	0,30			4,4				12,0
P ₇ (m)	0,63	0,90		3,9					9,7
P ₁₇ (m)	0,63	0,60			4,8			9,2	
P ₁₁ (m)	0,67	3,90	14,0					28,6	
P ₅ (m)	0,68	8,90		12,0				30,9	
P ₆ (m)	0,68	0,60	14,6					27,9	
P ₁₆ (m)	0,68	2,30	26,3					70,4	
P ₁₉ (m)	0,68	0,30				4,7			11,9
P ₃ (w)	0,71	15,50	15,1						48,0
P ₁₃ (m)	0,72	11,20		11,5				43,2	
P ₁₀ (m)	0,74	0,30		5,4					18,1
P ₁₄ (m)	0,76	1,00		5,2					13,8
P ₁₈ (m)	0,77	0,30		11,2					22,5
P ₁ (m)	0,83	0,30		8,6				18,9	
P ₈ (w)	0,88	2,90	13,3				23,3		
P ₁₂ (w)	0,88	0,50			81,0			124,2	
P ₂ (w)	0,89	3,00		65,6					149,2
P ₉ (w)	0,91	15,50	14,3				36,0		

x) : GH basal = GH (t₂)

ad Tab. 11 :

Die mittlere GRF-Dosis betrug

0,73 $\pm$ 0,10 ug/kg KG

Der mittlere basale GH-Spiegel betrug

3,62 $\pm$ 5,15 ng/ml

Der mittlere maximale GH-Spiegel betrug

37,34 $\pm$ 38,51 ng/ml

Abb.20: GHmax. gegen GH basal

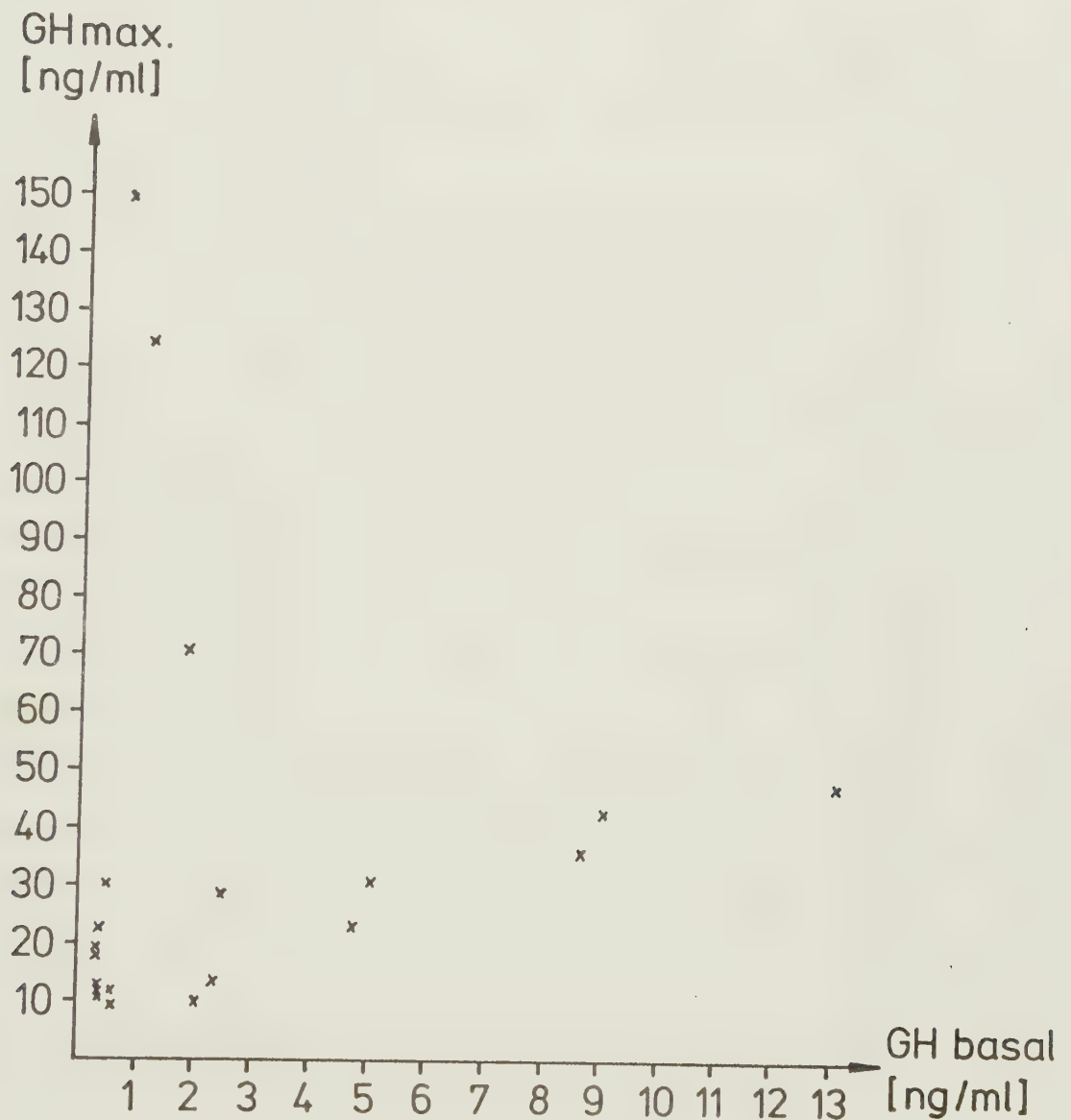


Abb. 20 : keine Abhängigkeit der erreichten GH-Maxima
von den GH-Basalspiegeln
($GH_{\text{basal}} = GH(t_2)$)

Abb.21: GH max. gegen GRF / kg

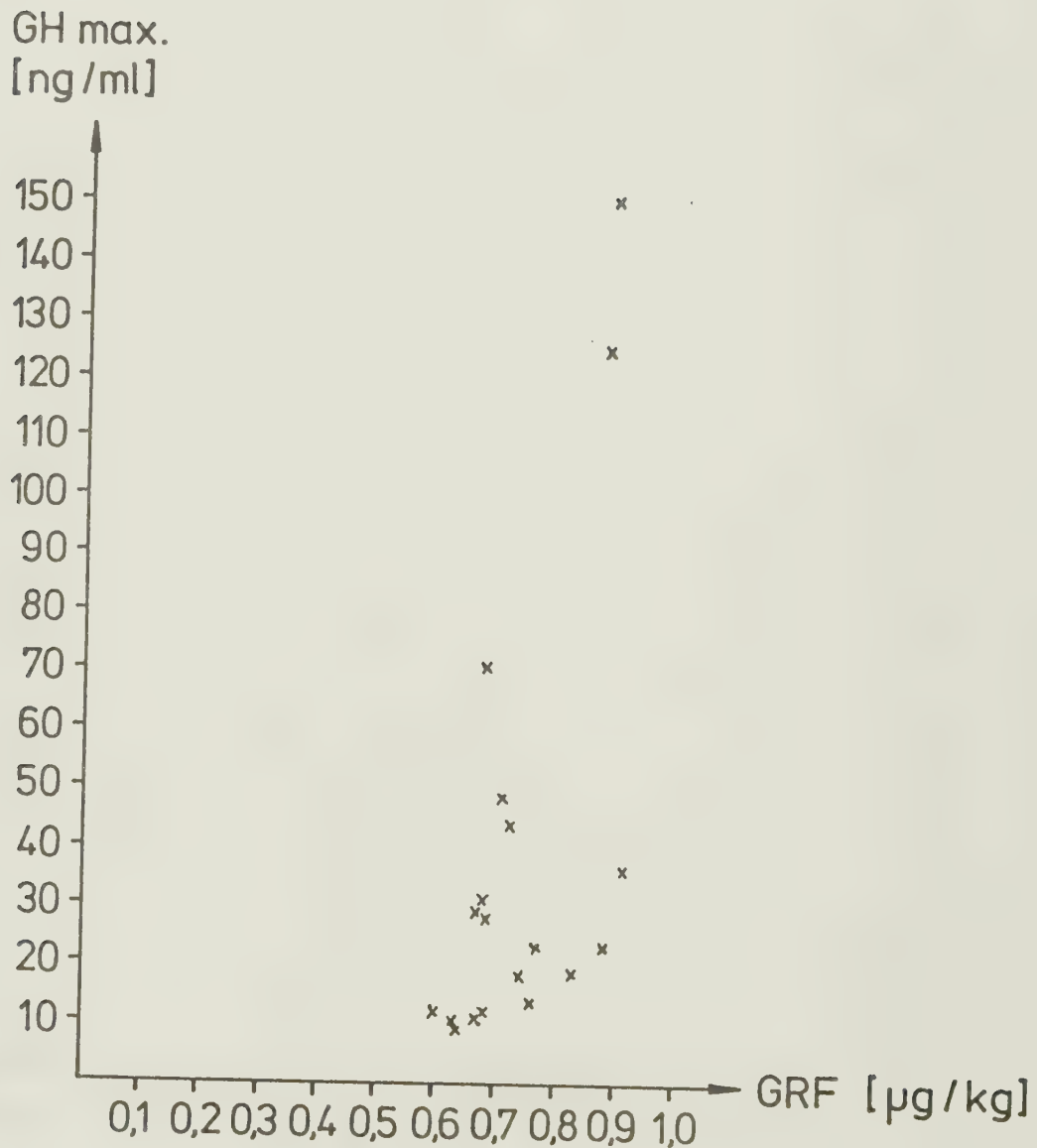


Abb. 21 : keine deutlich ausgeprägte Dosis-Antwort-
Proportionalität zwischen GRF-Dosis pro kg
Körpergewicht und GH-Maxima im Bereich von
0,6 bis 0,91 µg GRF/kg KG

IV.7. Somatostatin (SRIF)

Wie in Kap. III.8. dargestellt, zeigten sich im Versuchsablauf bei sieben Probanden (P_9 , P_{10} , P_{11} , P_{12} , P_{14} , P_{15} , P_{19}) Spiegelschwankungen von zum Teil erheblichem Ausmaß.

Alle diese Spiegelschwankungen waren ungerichtet und ohne Tendenz. Sie zeigten keine Abhängigkeit vom Geschlecht und keinen Zusammenhang mit Veränderungen der GH-, Insulin-, oder TSH-Spiegel (vergl. Tab. 12 und Tab. 13).

Insbesondere war auch kein reaktiver SRIF-Anstieg nach der GRF-Injektion zu beobachten, was an der Mediankurve anschaulich dargestellt ist (vergl. Abb. 23, S. 72).

Es dürfte sich somit am ehesten um vom Versuch unabhängige intraindividuelle Schwankungen handeln, was jedoch durch eine Kontrolluntersuchung derselben Probanden ohne GRF entschieden werden müßte.

Die Beobachtung, daß der GRF-Test nicht mit einem Anstieg peripherer SRIF-Spiegel verbunden ist, entspricht den Beobachtungen früherer Autoren (vergl. Kap. I.10 ; 15), scheint jedoch der Feststellung zu widersprechen, daß sich die GH-Sekretion über eine Stimulation der hypothalamischen SRIF-Sekretion selber begrenzt (vergl. I.2. und I.9. ; 34, 35, 37, 39, 42).

Denkbar wäre, daß dieser Mechanismus nur bei über längere Zeit erhöhten SRIF-Spiegeln zum Tragen kommt und nicht bei kurzzeitigen endogenen oder exogenen GH-Gipfeln.

Möglicherweise entspricht auch die im peripheren Blut gemessene SRIF-Konzentration, deren Herkunft überwiegend Produktionsstätten in Pankreas und Darmwand sind (35, 40, 62, 63), nicht den Konzentrationen im hypothalamo-hypophysären Portalsystem. Selbst kräftige SRIF-Anstiege in diesem System dürften sich dann wegen der geringen betroffenen Blutmenge nicht auf die SRIF-Konzentrationen im peripheren Blut auswirken, während umgekehrt exogen zugeführtes SRIF sehr schnell zur Hemmung der hypophysären GH-Sekretion führen könnte (vergl. Kap. I.9. ; 5, 7, 32, 33).

Um gültige Aussagen über das Verhalten des SRIF nach GRF-Applikation treffen zu können, müßte man die SRIF-Messung an zentraler Stelle vornehmen, z.B. im Sinus petrosus oder gar in den hypothalamo-hypophysären Portalgefäßen.

Tab. 13 : Vergleich der Spiegel von SRIF, Insulin, TSH und GH bei

den drei Probanden mit den höchsten SRIF-Spiegeln

a) P ₉ (w):	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉

SRIF (pg/ml)	16,7	14,7	9,8	47,1	132,1	100,2	79,7	139,7	135,5
Ins. (uE2.IRP/ml)	4,9	3,1	3,6	3,2	3,5	3,8	4,9	4,4	3,3
TSH (uE/ml)	0,7	1,0	0,3	1,0	0,7	1,0	1,0	0,0	0,9
GH (ng/ml)	1,7	15,5	29,8	34,0	36,0	25,9	10,5	2,1	0,8

b) P ₁₁ (m):	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉

SRIF (pg/ml)	250,1	58,2	7,9	224,4	151,0	64,6	44,0	72,4	11,9
Ins. (uE2.IRP/ml)	12,1	11,0	11,2	10,6	13,5	9,7	11,3	12,8	14,1
TSH (uE/ml)	2,6	1,8	2,3	2,1	2,5	2,0	1,8	1,8	1,2
GH (ng/ml)	0,9	3,9	17,9	27,2	28,6	23,1	7,3	2,3	0,8

c) P ₁₅ (m):	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉

SRIF (pg/ml)	x)	8,5	28,0	47,3	16,4	5,7	47,4	8,1	124,5
Ins. (uE2.IRP/ml)	8,6	6,1	6,1	8,0	8,0	7,4	6,6	6,5	7,8
TSH (uE/ml)	4,2	3,5	3,3	3,6	3,1	3,1	2,7	2,9	2,4
GH (ng/ml)	0,4	0,3	1,5	5,8	10,2	12,0	6,5	2,1	1,1

(w) = weiblich

(m) = männlich

x) = Wert wegen zu großer Abweichung bei der Doppelbestimmung
nicht ausgedruckt

IV.8. Rolle des SRIF im GRF-Test

Die in Kap. I.10. beschriebenen und in der Studie von K.von Werder et al. (146, 26) aufgeworfenen Fragen waren, ob die individuelle Höhe des basalen SRIF-Spiegels einen hemmenden Einfluß auf die GH-Antwort nach intravenöser Injektion von GRF hat und ob sich der SRIF-Spiegel durch GRF- Applikation verändert.

Letzteres konnte, jedenfalls was die peripheren SRIF-Spiegel angeht, bereits in den Kapiteln III.8. und IV.7. verneint werden und ist in Abb. 24 anhand der Mediankurven von GH und SRIF nochmals veranschaulicht: Die GH-Spiegel steigen wenige Minuten nach der GRF-Injektion steil an und sind am Ende der Beobachtungszeit wieder auf die basalen Werte abgesunken, während die SRIF-Spiegel über die gesamte Zeitspanne nahezu unverändert bleiben.

Dies entspricht den Ergebnissen der Arbeit von M.O. Thorner et al. (15), der bisher einzigen veröffentlichten Studie, in der SRIF mitberücksichtigt wurde.

Ein Blick in die Tab. 14 zeigt, daß auch die erste Frage verneint werden muß: Bei der individuellen Betrachtung ergibt sich, daß bei einigen Probanden sehr hohe SRIF-Durchschnittswerte gemessen werden konnten (P_9 , P_{11} , P_{15} , P_{19}). Bei diesen Probanden

fielen die GH-Anstiege jedoch nicht unterdurchschnittlich aus. Andererseits hatte P_2 den höchsten und P_7 einen der geringsten GH-Anstiege; bei beiden wurden jedoch annähernd gleiche durchschnittliche SRIF-Spiegel gemessen. Diese Reihe läßt sich beliebig fortsetzen.

In Abb. 25 sind durchschnittliche SRIF-Spiegel und maximale GH-Spiegel aller Probanden gegeneinander aufgetragen. Es ergibt sich eine völlig regellose Punktwolke, während eine Gerade mit negativer Steigung die erwartete Korrelation darstellen würde. Der Korrelationskoeffizient beträgt - 0,15.

Auch die Abbildungen 26 und 27 zeigen, daß zu keinem Zeitpunkt ein Zusammenhang zwischen GH- und SRIF-Spiegeln bestand.

Unsere Annahme einer negativen Korrelation zwischen dem GH-Anstieg im GRF-Test und der Höhe basaler SRIF-Spiegel konnte also nicht bestätigt werden.

Es bleibt eine Diskrepanz zu früheren Untersuchungen (5, 7, 32, 33) festzustellen, bei denen in vitro die GH-Sekretion aus GRF-stimuliertem Hypophysengewebe durch Zugabe von SRIF signifikant gehemmt werden konnte. Mögliche Ursachen dafür wurden bereits in Kap. IV.7. genannt.

Abb.24: Mediankurven von SRIF und GH

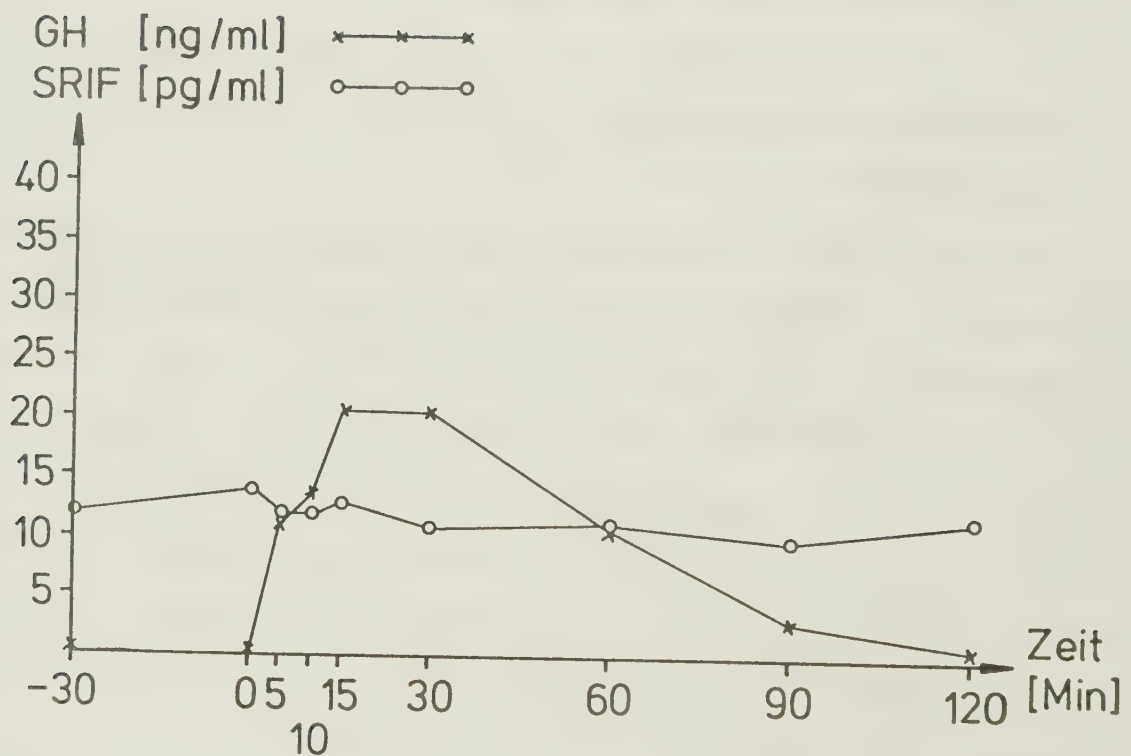


Abb. 24 : typischer Anstieg der GH-Spiegel nach GRF-Injektion und langsamer Wiederaufbau; die SRIF-Spiegel bleiben unverändert

Tab. 14 : Vergleichende Gegenüberstellung von durchschnittlichen

SRIF-Spiegeln und basalen und maximalen GH-Spiegeln
bei allen Probanden (P₁-P₁₉)

		SRIF	GH basal	GH max.
		(pg/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
P ₁	(m)	12,61	0,30	18,90
P ₂	(w)	10,11	3,00	149,20
P ₃	(w)	10,43	15,50	48,00
P ₄	(m)	9,72	0,60	11,70
P ₅	(m)	7,78	8,90	30,90
P ₆	(m)	11,16	0,50	27,90
P ₇	(m)	10,43	0,90	9,70
P ₈	(w)	10,36	2,90	23,30
P ₉	(w)	75,05	15,50	34,00
P ₁₀	(m)	19,51	0,30	18,10
P ₁₁	(m)	98,27	3,90	28,60
P ₁₂	(w)	16,21	0,50	124,20
P ₁₃	(m)	8,10	11,20	43,20
P ₁₄	(m)	15,32	1,0	13,80
P ₁₅	(m)	35,75	0,30	12,00
P ₁₆	(m)	10,83	2,30	70,40
P ₁₇	(m)	11,30	0,60	9,20
P ₁₈	(m)	9,61	0,30	22,50
P ₁₉	(m)	29,27	0,30	11,90

Abb.25: SRIF gegen GH max.

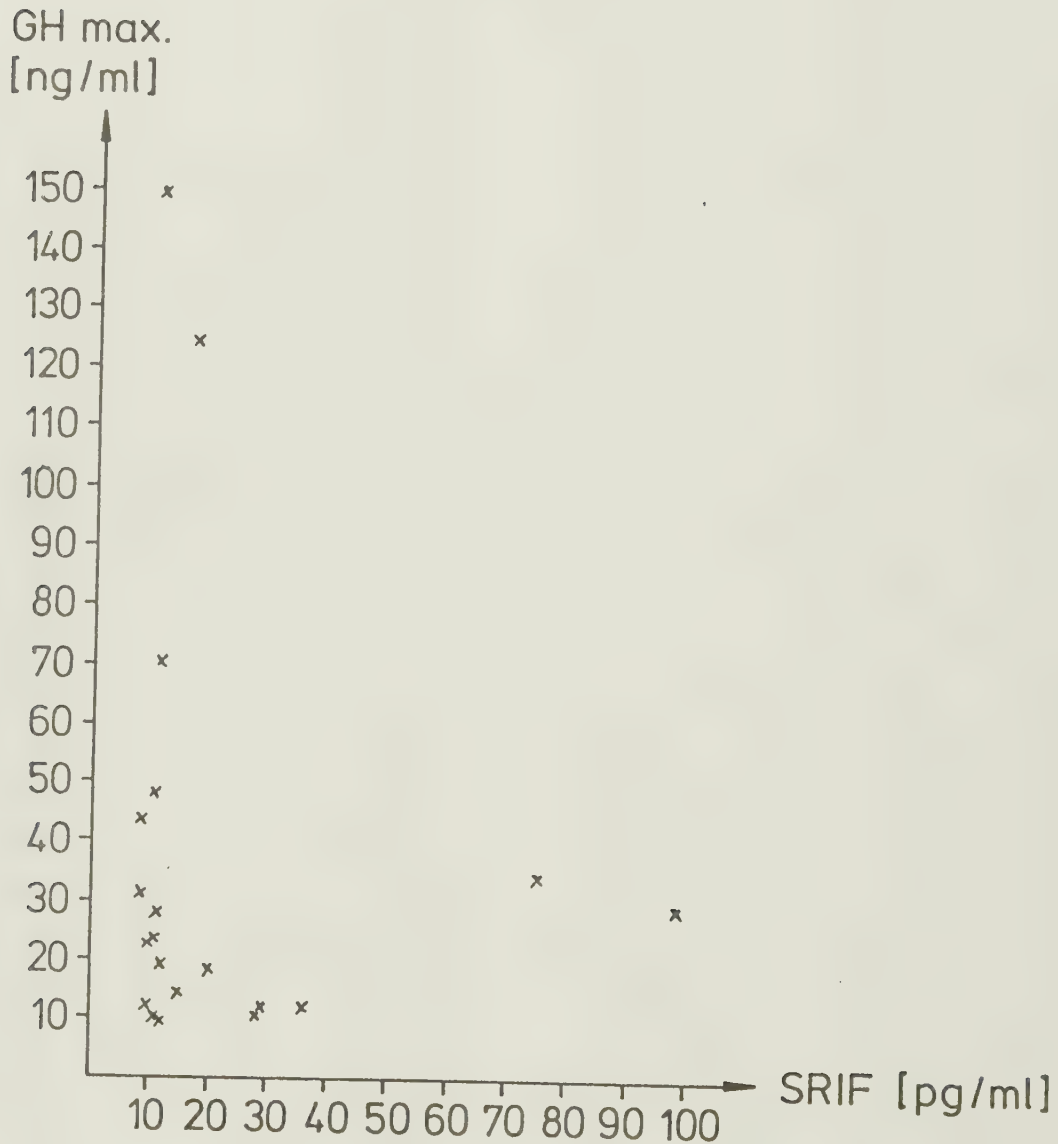


Abb. 25 : Es sind die durchschnittlichen SRIF-Spiegel aller Probanden gegen den jeweiligen maximalen GH-Wert aufgetragen; die regellose Punktwolke zeigt, daß kein Zusammenhang zwischen dem maximalen GH-Anstieg und dem SRIF-Spiegel besteht.

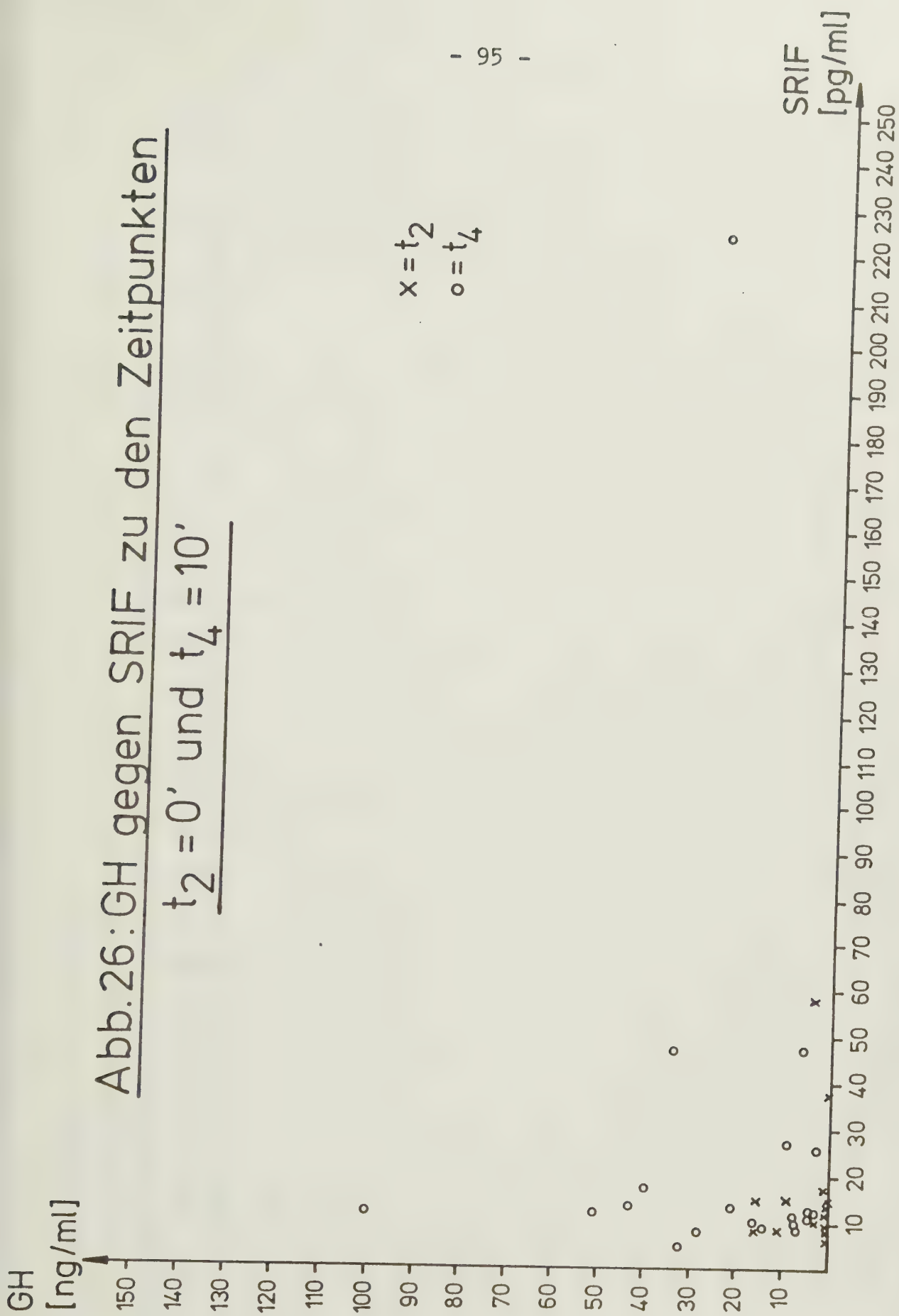


Abb. 26 : Die regellose Punktwolke zeigt exemplarisch anhand der ausgewählten Zeitpunkte, daß kein Zusammenhang zwischen der GH-Antwort nach GRF und SRIF-Spiegeln im peripheren Blut besteht.

Abb.27: GH gegen SRIF zu den Zeitpunkten
 $t_6 = 30'$ und $t_9 = 120'$

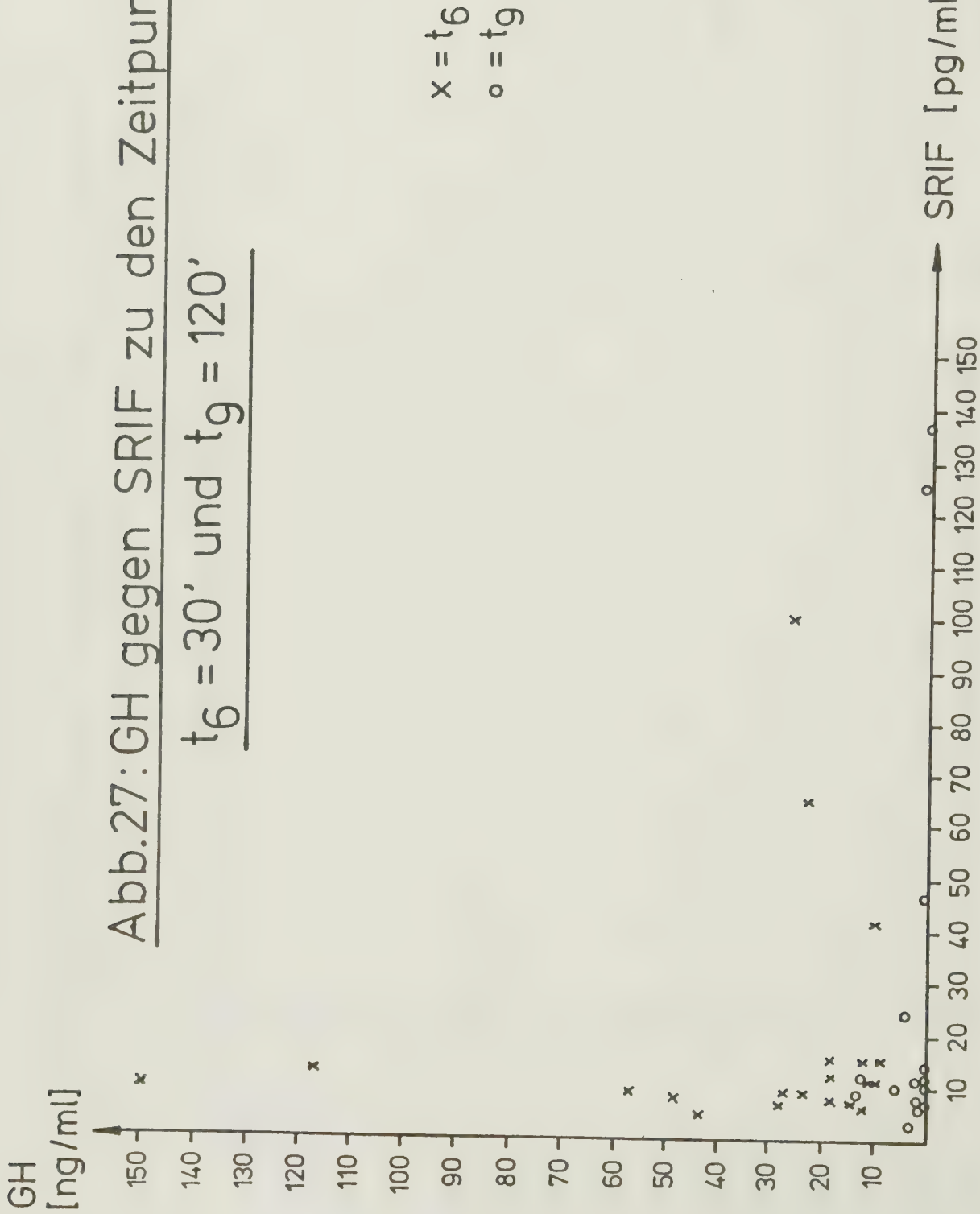


Abb. 27 : Die regellose Punktwolke zeigt exemplarisch anhand der ausgewählten Zeitpunkte, daß kein Zusammenhang zwischen der GH-Antwort nach GRF und SRIF-Spiegeln im peripheren Blut besteht.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Seit 1982 steht synthetischer Growth Hormone Releasing Factor (GRF) zu Forschungszwecken zur Verfügung (6), der bei intravenöser Gabe zur selektiven Stimulation der hypophysären GH-Sekretion führt (7, 8, 13, 14, 15, 16, 26, 28, 47).

Um festzustellen, ob die dabei zu beobachtende große interindividuelle Variabilität der GH-Anstiege bei gleicher GRF-Dosis auf die unterschiedliche Höhe basaler Spiegel an Somatostatin (SRIF) zurückzuführen ist, wurden 19 normalgewichtige gesunde Probanden (5 Frauen, 14 Männer) im Alter von 21 bis 29 Jahren ausgewählt, denen morgens nüchtern ein Bolus von 50 ug GRF-44 i.v. injiziert wurde. Wegen der GH-stimulierenden Wirkung der Östrogene (17, 18) wurde der Versuch bei den Frauen ohne Einnahme von Ovulationshemmern zwischen dem 4. und 7. Zyklustag durchgeführt. Blutentnahmen erfolgten aus einer peripheren Vene zu den Zeitpunkten -30, 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten. Es wurden aus dem Serum GH, PRL, TSH, LH, FSH, Cortisol, Insulin und Glucose bestimmt, aus dem Plasma ACTH und SRIF. Die Messung des SRIF erfolgte mittels Radioimmunoassay und vorheriger Extraktion mit Aceton P.A. und Petroleumbenzin (49).

Bis auf eine leichte Wangenrötung und ein geringes

Wärmegefühl während der Injektion bei 6 der 19 Probanden waren keine Nebenwirkungen festzustellen.

Bei Blutzucker, Insulin, TSH, LH und FSH zeigten sich keine Spiegelveränderungen. Die Spiegel von PRL, ACTH und Cortisol sanken zunächst schnell, dann langsamer ab, was am ehesten auf einen Gewöhnungseffekt nach stressbedingter Stimulation zu Versuchsbeginn zurückgeführt werden kann.

Die basalen GH-Spiegel betrugen durchschnittlich $3,62 \pm 5,15$ ng/ml (Range 0,3 - 15,5 ng/ml). Nach GRF stiegen die GH-Spiegel auf durchschnittlich $37,34 \pm 38,51$ ng/ml an (Frauen: $76,14 \pm 56,66$ ng/ml, Range 23,3 - 142,2 ng/ml; Männer: $23,49 \pm 16,72$ ng/ml, Range 9,2 - 70,4 ng/ml). Es bestand keine Korrelation zwischen basalen und maximalen GH-Spiegeln. Zum Ende des Versuches waren die GH-Spiegel bei allen Probanden wieder auf den durchschnittlichen Basalwert ± 2 SD abgesunken.

Es wurden durchschnittliche SRIF-Spiegel von $22,40 \pm 35,83$ pg/ml (Range 3,36 - 250,08 pg/ml) gemessen. Die SRIF-Spiegel zeigten zum Teil erhebliche intraindividuelle Schwankungen, jedoch keine gerichteten Veränderungen. Zwischen den basalen SRIF-Spiegeln und der Höhe der GH-Anstiege bestand kein Zusammenhang (Korrelationskoeffizient - 0,15), sodaß die Annahme einer negativen Korrelation nicht bestätigt werden konnte.

Allerdings stimmen die SRIF-Konzentrationen im peripheren Blut möglicherweise nicht mit denen im hypothalamo-hypophysären Portalsystem überein, sodaß eine Messung im

Sinus petrosus wünschenswert wäre. Auch eine individuell unterschiedliche Empfindlichkeit der hypophysären GRF-Rezeptoren oder eine Beeinflussung durch andere, bisher unbekannte Faktoren (siehe Diskrepanz zur Insulin-Hypoglykämie) kommt in Betracht.

Die nach wie vor ungeklärte Variabilität der GH-Anstiege, zusammen mit der bekannten Alters-, Geschlechts- und Zyklusabhängigkeit läßt den GRF-Test für die Routinediagnostik von Wachstumsstörungen vorerst ungeeignet erscheinen.

VI. A N H A N G

VI.1. Tabellen

Tab. 1 : Blutzuckerwerte aller Probanden ($P_1 - P_{19}$) zu

 allen Zeitpunkten ($t_1 - t_9$)

BZ (mg/dl)	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9
P_1	85,0	87,0	85,0	83,0	84,0	80,0	82,0	83,0	84,0
P_2	63,0	67,0	64,0	67,0	69,0	69,0	60,0	72,0	73,0
P_3	73,0	74,0	75,0	76,0	77,0	77,0	70,0	73,0	75,0
P_4	74,0	76,0	75,0	76,0	76,0	74,0	74,0	70,0	74,0
P_5	77,0	71,0	69,0	72,0	72,0	64,0	74,0	76,0	72,0
P_6	87,0	82,0	83,0	83,0	78,0	72,0	69,0	83,0	73,0
P_7	86,0	86,0	87,0	87,0	76,0	87,0	90,0	85,0	84,0
P_8	91,0	82,0	82,0	72,0	79,0	78,0	76,0	77,0	79,0
P_9	67,0	75,0	66,0	67,0	67,0	66,0	72,0	76,0	78,0
P_{10}	69,0	80,0	78,0	74,0	78,0	74,0	75,0	74,0	73,0
P_{11}	80,0	84,0	84,0	83,0	82,0	82,0	81,0	87,0	84,0
P_{12}	85,0	77,0	75,0	74,0	74,0	73,0	77,0	78,0	78,0
P_{13}	73,0	72,0	70,0	69,0	77,0	71,0	71,0	75,0	80,0
P_{14}	67,0	74,0	73,0	77,0	74,0	80,0	73,0	76,0	75,0
P_{15}	71,0	65,0	63,0	61,0	61,0	63,0	64,0	61,0	63,0
P_{16}	71,0	70,0	68,0	71,0	70,0	66,0	69,0	72,0	70,0
P_{17}	81,0	87,0	82,0	73,0	87,0	80,0	74,0	75,0	81,0
P_{18}	72,0	72,0	78,0	72,0	68,0	69,0	67,0	69,0	69,0
P_{19}	67,0	71,0	71,0	72,0	72,0	73,0	70,0	68,0	76,0

$$\bar{x} \quad (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9) = 75,9 \pm 10,9 \text{ mg/dl}$$

$$\bar{x} \quad (P_1 - P_{19} / t_1) = 75,5 \pm 8,5 \text{ mg/dl}$$

$$\bar{x} \quad (P_1 - P_{19} / t_9) = 75,8 \pm 5,5 \text{ mg/dl}$$

Tab. 2 : Insulin-Serumspiegel aller Probanden (P_1 - P_{19}) zu

 allen Zeitpunkten (t_1 - t_9)

Insulin (uE/ml)	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9
P_1	5,0	3,8	4,2	4,0	3,4	3,8	3,7	3,8	5,0
P_2	6,8	5,8	4,8	5,0	6,4	4,4	4,9	6,1	4,9
P_3	4,6	4,0	5,7	4,2	3,7	3,3	3,3	3,6	3,4
P_4	7,8	7,6	5,8	6,2	4,9	6,0	5,0	5,9	6,3
P_5	4,9	3,9	4,0	3,3	4,5	3,6	4,0	4,5	3,8
P_6	6,6	5,2	4,9	5,8	3,9	3,7	3,7	3,8	3,8
P_7	7,7	5,2	4,5	5,5	7,1	7,5	5,4	6,1	6,7
P_8	4,1	2,1	1,7	2,1	2,8	2,8	3,7	2,3	2,2
P_9	4,9	3,1	3,6	3,2	3,5	3,8	4,9	4,4	3,3
P_{10}	5,3	4,1	3,7	3,5	3,2	3,8	3,5	3,6	3,5
P_{11}	12,1	11,0	11,2	10,6	13,5	9,7	11,3	12,8	14,1
P_{12}	10,8	6,5	5,8	4,8	5,8	5,3	5,6	5,2	5,4
P_{13}	5,1	3,9	5,0	4,9	4,7	4,8	5,5	5,6	5,6
P_{14}	6,4	5,5	5,6	7,3	6,3	6,3	6,2	6,5	6,4
P_{15}	8,6	6,1	6,1	8,0	7,4	6,6	6,5	8,0	7,8
P_{16}	5,4	5,0	4,2	4,8	5,2	4,9	4,7	5,8	5,4
P_{17}	8,4	7,1	9,9	9,4	6,5	6,7	6,6	6,8	9,0
P_{18}	5,6	4,9	5,1	5,9	4,6	4,6	5,2	4,4	4,2
P_{19}	6,7	6,8	5,9	6,4	6,7	5,7	6,2	6,2	7,8
Median	6,5	5,2	5,0	5,0	4,9	4,8	5,0	5,6	5,4

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9) = 5,52 \pm 2,16 \text{ uE/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1) = 6,67 \pm 2,14 \text{ uE/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_9) = 5,78 \pm 2,66 \text{ uE/ml}$$

Tab. 3 : ACTH-Plasmaspiegel aller Probanden (P₁-P₁₉) zu
 ----- allen Zeitpunkten (t₁-t₉)

ACTH (pg/ml)	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
P ₁	23,4	13,0	6,1	5,4	7,3	8,0	5,3	0,1	6,9
P ₂	27,3	16,7	19,3	19,3	20,4	23,2	21,2	18,6	21,2
P ₃	29,1	39,8	36,8	41,4	36,5	36,5	34,9	39,5	35,2
P ₄	19,8	28,4	21,0	19,5	27,3	25,5	25,7	26,7	26,7
P ₅	19,6	14,0	10,6	13,4	13,0	12,1	13,0	11,9	14,4
P ₆	16,9	9,5	8,5	9,2	12,1	7,1	7,0	7,2	7,0
P ₇	27,3	17,4	15,4	14,9	12,5	17,9	10,7	12,3	12,4
P ₈	49,9	44,1	44,5	37,3	44,6	36,4	38,8	41,5	44,8
P ₉	48,9	12,5	11,0	9,2	8,8	8,3	8,6	11,1	14,7
P ₁₀	13,9	5,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
P ₁₁	18,4	7,6	13,4	8,6	8,2	8,6	5,8	7,9	8,3
P ₁₂	30,9	0,1	0,1	0,1	5,5	11,9	5,5	0,1	0,1
P ₁₃	17,4	9,9	11,3	11,2	8,0	6,3	7,3	0,1	0,1
P ₁₄	26,4	23,4	21,3	22,7	15,9	22,3	25,0	19,5	20,0
P ₁₅	19,4	16,8	19,7	14,8	14,7	12,8	5,8	6,5	9,8
P ₁₆	7,6	11,3	9,6	10,2	14,2	12,9	10,8	6,9	0,1
P ₁₇	39,5	21,6	27,3	24,1	24,0	21,4	26,6	25,5	23,6
P ₁₈	22,3	21,4	21,3	16,5	21,7	16,2	19,4	8,2	13,4
P ₁₉	34,9	34,3	20,6	20,4	32,6	33,5	26,0	27,0	25,3
Median	23,4	16,7	15,4	14,8	14,2	12,9	10,8	11,1	13,4

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9) = 17,45 \pm 11,69 \text{ pg/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1) = 26,10 \pm 11,18 \text{ pg/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_2) = 18,29 \pm 11,65 \text{ pg/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_9) = 14,95 \pm 12,42 \text{ pg/ml}$$

Tab. 4 : Cortisol-Serumspiegel aller Probanden (P_1 - P_{19}) zu

allen Zeitpunkten (t_1 - t_9)

Cortisol (ug/dl)	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
P ₁	52,2	29,1	27,2	25,0	22,9	19,6	14,7	11,0	9,0
P ₂	23,9	20,3	21,4	18,9	17,0	17,7	17,4	17,2	13,9
P ₃	28,5	21,6	22,2	21,6	20,3	19,5	14,5	13,7	10,0
P ₄	24,9	15,4	14,8	14,1	12,8	13,1	9,4	7,8	6,9
P ₅	22,9	15,2	12,7	13,2	13,2	12,1	9,8	8,4	7,8
P ₆	19,6	12,9	10,4	10,8	11,9	9,1	8,2	7,2	5,6
P ₇	18,0	15,4	14,2	12,9	12,4	10,3	9,8	8,9	8,2
P ₈	25,6	18,9	18,1	17,9	16,5	16,5	13,1	10,7	10,3
P ₉	26,8	19,7	18,1	15,2	14,7	14,2	11,5	8,5	8,8
P ₁₀	21,1	14,8	12,0	12,1	11,7	9,6	8,3	7,5	6,1
P ₁₁	20,3	17,1	14,7	17,1	17,4	14,7	11,9	11,5	9,4
P ₁₂	27,8	24,1	22,4	20,9	18,4	17,8	16,6	11,4	10,7
P ₁₃	30,7	25,2	25,0	24,6	28,0	26,4	20,7	16,0	13,0
P ₁₄	17,7	14,5	13,3	11,6	13,1	11,6	12,3	13,5	13,7
P ₁₅	25,5	19,6	20,7	20,0	19,0	16,6	13,1	13,2	15,2
P ₁₆	14,2	13,0	13,6	14,1	12,9	12,6	10,1	9,6	9,7
P ₁₇	24,8	14,7	13,7	14,2	5,5	9,8	9,3	8,7	7,5
P ₁₈	22,8	13,0	12,0	11,7	11,9	10,0	10,2	7,3	5,3
P ₁₉	22,8	23,5	21,7	17,5	20,5	19,5	17,4	21,3	16,2
Median	24,8	17,1	14,8	15,2	14,7	14,2	11,9	10,7	9,4
$\bar{x}$ (P ₁ - P ₁₉ / t ₁ - t ₉)	=	15,8 ± 6,7	ug/dl						
$\bar{x}$ (P ₁ - P ₁₉ / t ₁)	=	24,5 ± 7,9	ug/dl						
$\bar{x}$ (P ₁ - P ₁₉ / t ₂)	=	18,3 ± 4,7	ug/dl						
$\bar{x}$ (P ₁ - P ₁₉ / t ₉)	=	9,9 ± 3,2	ug/dl						

Tab. 5 : TSH-Serumspiegel aller Probanden (P_1 - P_{19}) zu

 allen Zeitpunkten (t_1 - t_9)

TSH (uE/ml)	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9
P_1	3,8	2,7	2,3	3,0	2,4	2,3	1,4	1,5	1,7
P_2	2,3	1,2	1,5	1,7	2,0	2,4	1,7	1,1	1,1
P_3	2,8	2,3	2,4	2,1	2,0	1,9	1,5	1,6	1,7
P_4	1,4	0,9	1,1	1,0	0,9	1,0	1,1	1,2	1,1
P_5	2,2	2,2	2,2	1,9	2,0	2,0	1,8	1,8	1,6
P_6	4,4	3,4	3,5	3,5	3,0	3,2	3,2	3,0	3,0
P_7	2,0	1,7	1,7	1,8	1,8	1,8	1,4	1,5	1,2
P_8	1,9	1,0	1,2	1,9	1,0	1,1	1,1	1,1	0,8
P_9	0,7	1,0	0,3	1,0	0,7	1,0	1,0	0,0	0,9
P_{10}	3,0	1,6	1,8	2,0	1,7	1,7	1,8	2,1	1,7
P_{11}	2,6	1,8	2,3	2,1	2,5	2,0	1,8	1,8	1,2
P_{12}	3,8	2,9	3,0	2,9	3,2	2,9	2,7	2,3	2,3
P_{13}	2,4	2,0	1,9	1,8	1,8	2,2	2,0	1,8	1,9
P_{14}	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
P_{15}	4,2	3,5	3,3	3,6	3,1	2,7	2,9	2,4	2,4
P_{16}	1,7	1,7	1,5	2,0	1,5	1,5	1,4	1,8	1,2
P_{17}	1,6	1,0	1,3	1,4	1,8	1,4	1,0	1,3	1,4
P_{18}	0,9	0,9	1,0	1,2	1,1	0,8	0,8	0,7	0,9
P_{19}	3,0	2,3	2,5	2,3	2,2	2,2	2,4	2,2	1,9
Median	2,3	1,8	1,9	1,9	1,8	1,9	1,5	1,6	1,4

$$\bar{x} \quad (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9) = 1,80 \pm 0,88$$

$$\bar{x} \quad (P_1 - P_{19} / t_1) = 2,38 \pm 1,13$$

$$\bar{x} \quad (P_1 - P_{19} / t_9) = 1,54 \pm 0,76$$

P_9 stand unter Thyroxin-Dauermedikation;

Tab. 6 : LH-Serumspiegel aller Probanden (P_1 - P_{19}) zu

 allen Zeitpunkten (t_1 - t_9)

LH (mE2.IRP/ml)	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9
P_1	7,9	5,2	4,1	4,3	4,7	4,6	3,9	3,5	3,6
P_2	17,1	7,2	8,3	5,9	6,6	5,8	5,2	12,3	9,9
P_3	5,3	4,8	3,9	4,3	4,2	4,3	3,7	4,3	3,6
P_4	4,1	5,1	4,2	5,1	4,1	3,5	3,3	4,0	3,4
P_5	3,5	3,6	2,9	3,2	3,6	3,1	5,6	11,3	7,7
P_6	7,5	3,4	4,1	3,9	5,2	5,2	5,1	6,8	6,1
P_7	11,6	10,0	8,8	8,8	8,5	8,9	9,6	8,5	7,7
P_8	15,6	12,0	13,1	13,1	11,9	11,9	10,3	17,1	6,9
P_9	12,0	12,4	9,7	10,2	10,1	13,8	13,4	9,5	19,2
P_{10}	5,4	3,8	2,7	3,6	3,8	3,4	3,4	3,6	3,6
P_{11}	6,6	4,8	4,8	4,4	4,9	4,4	4,4	4,1	2,6
P_{12}	4,8	5,9	4,9	6,7	8,9	11,0	8,2	5,7	6,3
P_{13}	4,9	3,9	5,5	3,8	3,8	4,9	3,9	4,1	2,8
P_{14}	5,3	4,3	5,8	4,2	4,7	3,9	6,2	5,1	6,9
P_{15}	5,2	5,3	5,7	6,3	3,4	4,1	4,7	4,4	3,9
P_{16}	3,6	1,8	2,6	2,4	1,8	2,2	1,8	2,8	2,5
P_{17}	9,5	7,1	5,4	4,5	4,6	4,3	4,6	5,2	4,5
P_{18}	3,2	4,3	4,1	3,0	5,1	3,6	2,0	4,7	2,8
P_{19}	11,3	10,0	7,2	8,3	7,0	7,8	7,6	8,4	7,6
Median	5,4	5,1	4,9	4,4	4,7	4,4	4,7	5,2	4,5

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9) = 6,23 \pm 3,98 \text{ mE 2.IRP/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1) = 7,60 \pm 4,14 \text{ mE 2.IRP/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_9) = 5,87 \pm 3,90 \text{ mE 2.IRP/ml}$$

Tab. 7 : FSH-Serumspiegel aller Probanden (P_1 - P_{19}) zu

 allen Zeitpunkten (t_1 - t_9)

FSH (mE2.IRP/ml)	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9
P_1	16,7	11,2	12,3	12,5	12,6	12,5	11,8	12,5	11,6
P_2	10,7	9,0	10,2	9,1	10,1	10,1	10,1	11,5	9,1
P_3	6,6	5,9	5,7	5,9	5,3	5,7	6,6	5,9	5,8
P_4	6,7	5,8	5,5	6,0	6,7	6,7	5,2	5,5	5,1
P_5	8,5	5,7	6,1	5,2	6,5	6,0	5,5	5,8	5,8
P_6	6,9	5,9	7,9	7,8	7,8	6,4	6,9	7,7	8,5
P_7	10,2	9,4	9,2	10,4	10,5	10,2	10,9	12,2	10,0
P_8	5,5	6,1	5,0	6,9	11,0	5,1	6,5	4,8	4,9
P_9	7,2	7,9	6,9	14,6	7,5	8,5	6,8	6,3	10,0
P_{10}	3,6	3,2	3,7	3,6	3,4	3,4	3,9	3,6	4,0
P_{11}	7,0	5,9	5,5	6,4	5,9	6,5	6,2	6,2	5,8
P_{12}	5,9	6,6	6,3	6,5	6,8	6,6	8,1	6,6	5,7
P_{13}	10,2	7,5	7,8	8,1	7,5	9,1	8,6	8,1	6,2
P_{14}	10,6	7,8	7,4	7,5	8,3	8,0	8,5	9,9	9,3
P_{15}	3,3	3,7	4,9	4,7	3,7	3,9	4,3	4,2	4,1
P_{16}	11,3	10,9	9,5	10,5	10,6	11,4	10,4	9,6	12,3
P_{17}	24,8	22,9	24,0	23,4	25,1	20,6	24,1	24,2	25,8
P_{18}	3,9	2,9	3,3	3,2	3,1	3,7	3,2	2,8	3,4
P_{19}	3,5	3,4	3,2	3,9	3,4	3,5	3,3	3,1	3,7
Median	7,0	6,1	6,3	6,9	7,5	6,6	6,8	6,3	5,8
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9)$	=	7,74	±	4,50	mE 2.IRP/ml				
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1)$	=	8,58	±	5,17	mE 2.IRP/ml				
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_9)$	=	6,37	±	2,60	mE 2.IRP/ml				

Tab. 8 : Prolactin-Serumspiegel aller Probanden (P_1 - P_{19}) zu

allen Zeitpunkten (t_1 - t_9)

PRL (ng/ml)	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9
P_1	6,7	5,5	6,2	6,0	6,1	5,0	3,5	3,0	2,7
P_2	20,6	11,6	10,6	10,5	9,9	8,0	5,8	4,2	3,4
P_3	5,6	2,9	2,8	2,5	2,6	2,2	1,6	1,4	1,2
P_4	3,5	2,9	2,8	2,9	2,9	2,9	2,7	2,6	2,4
P_5	5,3	4,5	4,4	4,5	4,4	4,3	4,0	3,8	3,5
P_6	4,0	3,2	3,4	3,3	3,4	3,1	2,9	2,8	2,5
P_7	4,2	3,3	3,6	3,8	3,9	3,3	2,4	2,0	1,9
P_8	7,9	5,3	5,6	5,7	5,7	5,2	4,1	3,9	3,1
P_9	12,4	9,5	9,2	8,7	9,6	8,9	7,1	6,0	6,1
P_{10}	10,5	6,8	5,9	5,6	5,2	4,7	3,7	3,3	2,7
P_{11}	2,9	2,3	2,7	2,7	2,9	2,8	2,3	2,0	1,7
P_{12}	26,2	20,7	17,9	18,0	17,2	15,2	10,8	9,2	9,6
P_{13}	7,8	7,0	6,5	7,2	6,8	5,3	3,7	2,8	2,5
P_{14}	3,5	3,1	3,7	4,2	4,3	3,7	2,9	2,6	2,8
P_{15}	8,0	4,1	4,0	4,0	3,8	3,3	2,6	2,2	2,2
P_{16}	4,6	3,7	4,1	4,7	4,5	4,4	4,0	3,8	4,0
P_{17}	11,0	10,3	10,1	10,2	10,0	10,2	9,6	9,6	9,3
P_{18}	7,9	4,8	4,8	4,6	4,9	4,1	3,3	3,2	2,9
P_{19}	7,6	5,6	5,1	5,1	5,1	4,8	4,5	5,0	4,5
Median	6,7	4,8	4,8	4,7	4,9	4,4	3,7	3,2	2,8

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9) = 5,51 \pm 3,84 \text{ ng/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1) = 8,43 \pm 5,98 \text{ ng/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_2) = 6,16 \pm 4,40 \text{ ng/ml}$$

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_9) = 3,63 \pm 2,32 \text{ ng/ml}$$

Tab. 9 : GH-Serumspiegel aller Probanden (P_1 - P_{19}) zu

 allen Zeitpunkten (t_1 - t_9)

GH (ng/ml)	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9
P_1 (m)	0,2	0,3	7,5	16,1	18,9	18,4	8,9	1,9	0,5
P_2 (w)	0,9	3,0	35,2	100,8	125,3	149,2	98,8	26,8	13,4
P_3 (w)	10,5	15,5	30,6	40,0	40,8	48,0	25,8	12,6	5,8
P_4 (m)	0,5	0,6	3,3	7,7	10,0	11,7	8,3	4,2	1,8
P_5 (m)	1,2	8,9	16,0	28,0	30,9	28,1	11,5	2,8	0,7
P_6 (m)	0,4	0,5	15,1	21,6	27,9	27,5	12,6	4,2	1,1
P_7 (m)	3,0	0,9	2,9	6,8	8,4	9,7	7,4	1,6	0,6
P_8 (w)	6,5	2,9	16,2	23,3	22,3	18,5	5,6	1,7	0,6
P_9 (w)	1,7	15,5	29,8	34,0	36,0	25,9	10,5	2,1	0,8
P_{10} (m)	0,2	0,3	4,0	9,4	13,0	18,1	14,5	7,5	2,8
P_{11} (m)	0,9	3,9	17,9	27,2	28,6	23,1	7,3	2,3	0,8
P_{12} (w)	1,5	0,5	20,4	43,2	124,2	115,8	54,4	27,7	11,6
P_{13} (m)	7,0	11,2	20,5	32,0	43,2	43,1	15,8	5,1	1,9
P_{14} (m)	3,6	1,0	1,8	7,0	9,5	13,8	8,4	3,5	1,6
P_{15} (m)	0,4	0,3	1,5	5,8	10,2	12,0	6,5	2,1	1,1
P_{16} (m)	1,2	2,3	28,6	52,8	70,4	56,0	29,5	14,2	5,1
P_{17} (m)	0,6	0,6	1,1	4,4	9,2	8,7	4,5	1,6	0,9
P_{18} (m)	0,3	0,3	3,0	14,2	15,2	22,5	18,4	7,8	1,9
P_{19} (m)	0,3	0,3	0,8	3,2	7,2	11,9	11,1	7,0	4,1
Median	0,9	0,9	15,1	21,6	22,3	22,5	11,1	4,2	1,6

(w) = weiblich

(m) = männlich

ad Tab. 9 : Durchschnittswerte

$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9)$	=	15,87	±	23,89	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1)$	=	2,15	±	2,85	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_2)$	=	3,62	±	5,15	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_3)$	=	13,48	±	11,64	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_4)$	=	25,12	±	23,45	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_5)$	=	34,27	±	35,67	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_6)$	=	34,84	±	37,23	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_7)$	=	18,89	±	22,43	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_8)$	=	7,19	±	7,94	ng/ml
$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_9)$	=	3,01	±	3,70	ng/ml

Tab. 10 : Änderung dGH der GH-Serumspiegel aller Probanden

(P₁-P₁₉) zwischen zwei jeweils benachbarten Zeitpunkten (d₁t-d₈t) mit d₁t = t₂-t₁ ; ... ; d₈t = t₉-t₈ ;

dGH (ng/ml)		d ₁ t	d ₂ t	d ₃ t	d ₄ t	d ₅ t	d ₆ t	d ₇ t	d ₈ t
P ₁	(m)	0,1	7,2	8,6	2,8	- 0,5	- 9,5	- 7,0	- 1,4
P ₂	(w)	2,1	32,2	65,6	24,5	23,9	-50,4	- 7,2	-13,4
P ₃	(w)	5,0	15,1	9,4	0,8	7,2	-22,2	-13,2	- 6,8
P ₄	(m)	0,1	2,7	4,4	2,3	1,7	- 3,4	- 4,1	- 2,4
P ₅	(m)	7,7	7,1	12,0	2,9	- 2,8	-16,6	- 8,7	- 2,1
P ₆	(m)	0,1	14,6	6,5	6,3	- 0,4	-14,9	- 8,4	- 3,1
P ₇	(m)	- 2,1	2,0	3,9	1,6	1,3	- 2,3	- 5,8	- 1,0
P ₈	(w)	- 3,6	13,3	7,1	- 1,0	- 3,8	-12,9	- 3,9	- 1,1
P ₉	(w)	13,8	14,3	4,2	2,0	-10,1	-15,4	- 8,4	- 1,3
P ₁₀	(m)	0,1	3,7	5,4	3,6	5,1	- 3,6	- 7,0	- 4,7
P ₁₁	(m)	3,0	14,0	9,3	1,4	- 5,5	-15,8	- 5,0	- 1,5
P ₁₂	(w)	- 1,0	19,9	22,8	81,0	- 8,4	-61,4	-26,7	-16,5
P ₁₃	(m)	4,2	9,3	11,5	11,2	- 0,1	-27,3	-10,7	- 3,2
P ₁₄	(m)	- 2,6	0,8	5,2	2,5	4,3	- 5,4	- 4,9	- 1,9
P ₁₅	(m)	- 0,1	1,2	4,3	4,4	1,8	- 5,5	- 4,4	- 1,0
P ₁₆	(m)	1,1	26,3	24,2	17,6	-14,4	-26,5	-15,3	- 9,1
P ₁₇	(m)	0,0	0,5	3,3	4,8	- 0,5	- 4,2	- 2,9	- 0,7
P ₁₈	(m)	0,0	2,7	11,2	1,3	7,0	- 4,1	-10,6	- 5,6
P ₁₉	(m)	0,0	0,5	2,4	4,0	4,7	- 0,8	- 4,1	- 2,9

(w) = weiblich

(m) = männlich

Tab. 11 : Maximale Steilheit des GH-Anstieges (dGHmax.),

basale und maximale GH-Serumspiegel (GH basal,
GH max.) in Relation zur GRF-Dosis pro kg
Körpergewicht bei allen Probanden (P_1 - P_{19})
unter Berücksichtigung des jeweiligen Zeit-
punktes

(Tabelle siehe Seite 83)

Tab. 12 : Somatostatin-Plasmaspiegel aller Probanden (P_1 - P_{19})
zu allen Zeitpunkten (t_1 - t_9)

SRIF (pg/ml)	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7	t_8	t_9
P_1 (m)	14,1	14,6	14,2	9,8	13,5	14,6	9,2	9,2	14,1
P_2 (w)	12,0	9,6	8,2	11,6	12,6	10,2	8,7	8,8	9,3
P_3 (w)	9,0	7,7	x)	17,4	9,9	7,9	11,9	9,7	10,1
P_4 (m)	11,9	11,5	9,7	9,3	10,8	10,9	8,6	6,7	8,0
P_5 (m)	8,7	5,8	7,6	7,9	7,9	7,1	6,4	9,1	9,6
P_6 (m)	6,1	14,5	14,2	13,2	9,0	11,5	6,4	14,9	10,9
P_7 (m)	10,2	11,5	8,7	9,9	10,5	10,9	9,7	x)	12,0
P_8 (w)	x)	x)	20,4	x)	7,3	8,4	8,9	9,3	7,9
P_9 (w)	16,7	14,7	9,8	47,1	132,1	100,2	79,7	139,7	135,5
P_{10} (m)	18,1	36,7	18,1	26,7	38,3	11,9	12,5	9,9	3,4
P_{11} (m)	250,1	58,2	7,9	224,4	151,0	64,6	44,0	72,4	11,9
P_{12} (w)	7,5	13,8	16,5	14,2	39,9	12,6	13,2	x)	12,1
P_{13} (m)	9,8	8,3	10,9	4,7	8,5	5,0	7,1	7,7	11,0
P_{14} (m)	8,0	17,3	10,1	11,1	13,0	6,8	55,6	10,2	5,9
P_{15} (m)	x)	8,5	28,0	47,3	16,4	5,7	47,4	8,1	124,5
P_{16} (m)	x)	x)	12,9	11,0	x)	8,6	10,9	x)	x)
P_{17} (m)	9,9	8,7	x)	12,4	10,4	14,9	x)	11,0	11,9
P_{18} (m)	8,9	12,9	7,8	9,3	9,6	9,4	8,3	9,3	11,1
P_{19} (m)	15,0	14,0	5,5	11,5	44,7	15,1	70,2	63,2	24,2
Median	11,9	13,8	10,9	11,6	12,6	10,9	10,9	9,9	11,1

$$\bar{x} (P_1 - P_{19} / t_1 - t_9) = 22,40 \pm 35,83 \text{ pg/ml}$$

(w) = weiblich ; (m) = männlich

x) = Wert wegen zu großer Abweichung bei der Doppelbestimmung
nicht ausgedruckt ;

Tab. 13 : Vergleich der Spiegel von SRIF, Insulin, TSH

und GH bei den drei Probanden mit den höchsten
SRIF-Spiegeln (P_9 , P_{11} , P_{15})

(Tabelle siehe Seite 89)

Tab. 14 : Vergleichende Gegenüberstellung von durch-

schnittlichen SRIF-Spiegeln und basalen
und maximalen GH-Spiegeln bei allen
Probanden (P_1 - P_{19})

(Tabelle siehe Seite 93)

VI.2. Abbildungen

	Seite
Abb. 1 : Regelkreis des GH	6
Abb. 2 : Zeitlicher Verlauf der Blutzucker- Spiegel	47
Abb. 3 : Zeitlicher Verlauf der Insulin-Spiegel	48
Abb. 4 : Mediankurve des Insulin	49
Abb. 5 : Zeitlicher Verlauf der ACTH-Spiegel	51
Abb. 6 : Mediankurve des ACTH	52
Abb. 7 : Zeitlicher Verlauf der Cortisol- Spiegel	53
Abb. 8 : Mediankurve des Cortisol	54
Abb. 9 : Zeitlicher Verlauf der TSH-Spiegel	56
Abb. 10 : Mediankurve des TSH	57
Abb. 11 : Zeitlicher Verlauf der LH-Spiegel	58
Abb. 12 : Mediankurve des LH	59
Abb. 13 : Zeitlicher Verlauf der FSH-Spiegel	60
Abb. 14 : Mediankurve des FSH	61
Abb. 15 : Zeitlicher Verlauf der PRL-Spiegel	63
Abb. 16 : Mediankurve des PRL	64

	Seite
Abb. 17 : Zeitlicher Verlauf der GH-Spiegel (nur weibliche Probanden)	67
Abb. 18 : Zeitlicher Verlauf der GH-Spiegel (nur männliche Probanden)	68
Abb. 19 : Mediankurve des GH	69
Abb. 20 : GH max. gegen GH basal	85
Abb. 21 : GH max. gegen GRF/kg KG	86
Abb. 22 : Zeitlicher Verlauf der SRIF-Spiegel	72
Abb. 23 : Mediankurve des SRIF	73
Abb. 24 : Mediankurve von GH und SRIF	92
Abb. 25 : SRIF gegen GH max.	94
Abb. 26 : GH gegen SRIF für $t_2 = 0'$ und $t_4 = 10'$	95
Abb. 27 : GH gegen SRIF für $t_6 = 30'$ und $t_9 = 120'$	96

VI.3. Literatur

- 1) R.R. Deuben, J. Meiters: Stimulation of pituitary growth hormone release by a hypothalamic extract in vitro; Endocrinology 74:408, 1964
- 2) R.C. Mellinger, G. Fine, M. Szabo, M.S. Zafar, L.A. Frohman: Acromegaly associated with a bronchial carcinoid tumor: evidence for ectopic production of growth hormone releasing activity; J. Clin. Endocr. & Metab. 44:66, 1979
- 3) L.A. Frohman, M. Szabo, M. Berelowitz, M.E. Stachura: Partial purification and characterization of a peptide with growth hormone releasing activity from extrapituitary tumors in patients with acromegaly; J. Clin. Invest. 65:43, 1980
- 4) M.Szabo, L. Chu, L.A. Frohman: Biological effects of an ectopic growth hormone releasing peptide in cultured adenohypophyseal cells: comparison with growth hormone releasing activity of porcine hypothalamus; Endocrinology Vol 111 No 4, 1982
- 5) M.J. Cronin, A.D. Rogol, L.G. Dalney, M.O. Thorner: Selective growth hormone and cyclic AMP stimulating activity is present in a human pancreatic islet cell tumor; J. Clin. Endocr. & Metab. Vol 55 No 2, 1982

- 6) J. Spiess, J. Rivier, M.O. Thorner, W. Vale:
Sequence analysis of a growth hormone releasing
factor from a human pancreatic islet tumor;
Biochemistry, 21, 6037-6040, 1982
- 7) J. Rivier, J. Spiess, M.O. Thorner, W. Vale:
Characterization of a growth hormone releasing
factor from a human pancreatic islet tumor;
Nature Vol 300, 18 Nov. 1982
- 8) R. Guillemin, P. Brazeau, P. Böhler, F. Esch, N. Ling,
W.B. Wehrenberg: Growth hormone releasing factor from
a human pancreatic tumor that caused acromegaly;
Science Vol 218, 5 Nov. 1982
- 9) W. Millard, J.B. Martin, J.B. Audet, S. Sagar:
Evidence that reduced growth hormone secretion
observed in monosodium glutamate treated rats is
the result of a deficiency in growth hormone releasing
factor; Endocrinology 110, 540-550, 1982
- 10) Z. Acs, F. Antoni, G.J. Makara: Corticoliberin and
somatoliberin activity in the pituitary stalk median
eminence of rats after treatment with monosodium
glutamate; J. Endocr. 93, 239-245, 1982
- 11) W.B. Wehrenberg, N. Ling, P. Brazeau, F. Esch,
P. Böhlen, A. Baird, S. Ying, R. Guillemin:
Somatocrinin, growth hormone releasing factor,
stimulates secretion of growth hormone in anesthe-
tized rats; Biochem. Biophys. Res. Commun. 109:382,
1982

- 12) R. Guillemin, W.B. Wehrenberg, B. Bloch, P. Brazeau, N. Ling, P. Bohlen, F. Esch, R. Bennoit, F. Bloom: Immunohistochemical detection of a growth hormone releasing factor in brain; Nature Vol 301, 17 Feb. 1983
- 13) W. Wehrenberg, N. Ling, A. Baird: Potent interaction between glucocorticoids and growth hormone releasing factor in vitro; Science Vol 221, 556-558, 15 Feb. 1983
- 14) M.C. Gelato, O. Pescowitz, F. Cassorla, D. Lynn, G.M. Merriam: Effects of a growth hormone releasing factor in man; J. Clin. Endocr. & Metab. Vol 57 No 3, 1983
- 15) M.O. Thorner, J. Spiess, J. Rivier, J.L. Borges, M.L. Vance, S.R. Bloom, A.D. Rogol, M.J. Cronin, D.L. Kaiser, W.S. Evans, J.D. Webster, R.M. MacLeod, W. Vale: Human pancreatic growth hormone releasing factor selectively stimulates growth hormone secretion in man; Lancet Jan. 1/8, 1983
- 16) K.v. Werder, M. Losa, G.K. Stalla, L. Bock, O.A. Müller: Human pancreatic growth hormone releasing factor (hpGRF): dose-response of GRF- and GH-levels; Klin. Wochenschrift 61: 1249-1253, 1983
- 17) T.J. Merimee, S.E. Fineberg, J.E. Tyson: Fluctuations of human growth hormone secretion during menstrual cycle: response to arginine; Metabolism Vol 18 No 7 (July), 1969
- 18) T.J. Merimee, J.A. Burgess, J. Rabinovitz: Sex determined variation in serum insulin and growth hormone response to amino acid stimulation; J. Clin. Endocr. 26, 791, 1966

- 19) K. Takano, N. Hizuka, K. Shizume, K. Asakawa,
M. Miyakawa, N. Hirose, T. Shibasaki, N.C. Ling:
Plasma growth hormone response to GH-releasing
factor in normal children with short stature and
patients with pituitary dwarfism; J. Clin. Endocr.
& Metab. Vol 58 No 2, 1984
- 20) A. Grossman, J.A.H. Wass, J. Sueiras-Diaz,
M.O. Savage, N. Lytras, D.H. Coy: Growth hormone
releasing factor in growth hormone deficiency:
demonstration of a hypothalamic defect in growth
hormone release; Lancet, July 16, 1983
- 21) J.L. Borges, R.M. Blizzard, M.C. Gelato, R. Furlanetto,
A.D. Rogol, W.S. Evans, M.L. Vance, D.L. Kaiser, R.M.
MacLeod, G.R. Merriam, D.L. Loriaux, J. Spiess, W. Vale,
J. Rivier, M.O. Thorner: Effects of human pancreatic
tumor growth hormone releasing factor on growth
hormone and somatomedin C levels in patients with
idiopathic growth hormone deficiency; Lancet, July 16,
1983
- 22) T.J. Merimee, S.E. Fineberg: Studies of sex based
variation of human growth hormone secretion;
Boston University School of Medicine, Dez. 1971
- 23) F. Lang: Pathophysiologie, Pathobiochemie;
Enke Verlag, 1979
- 24) E. Buddecke: Grundriss der Biochemie; Verlag
Walter de Gruyter, 6.Aufl., 1980
- 25) R.F. Schmidt, G. Thews: Physiologie der Menschen;
Springer Verlag, 20.Aufl., 1980

- 26) K.v. Werder, M. Losa, G.K. Stalla, L. Bock, O.A. Müller: Human pancreatic growth hormone releasing factor (hpGRF): GRF- and GH-levels after bolus injection and infusion of hpGRF₁₋₄₄; Med. Klinik Innenstadt, University of Munich, 1983
- 27) T. Shibasaki, K. Shizume, M. Nakahasa, A. Masuda, K. Jibiki, H. Demura, J. Wakabayashi, N. Ling: Age-related changes in plasma growth hormone response to growth hormone releasing factor in man; J. Clin. Endocr. & Metab. Vol 58 No 1, 1984
- 28) O.P.X. Almeida, R.S. Rittmaster, G.R. Merriam: Potency and specificity of a growth hormone releasing factor in a primate and in vitro; Endocrinology 112, 1983
- 29) Z. Laron; Somatomedin, insulin, growth hormone and growth: a review; Israel J. Med. Sci. Vol 18, 823-829, 1982
- 30) M. Berelowitz, M. Szabo, S. Frohman, S. Finestone, L. Chu, R. Hintz: Somatomedin C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary; Science 212, 1981
- 31) L.E. Underwood, A.J. D'Ercole, J.J. Van Wyk: Somatomedin C and the assessment of growth; Ped. Clin. NA 27:771, 1980
- 32) C.B. Webb, J.L. Thominet, L.A. Frohman: Ectopic growth hormone releasing factor stimulates growth hormone release from human somatotroph adenomas in vitro; J. Clin. Endocr. & Metab. Vol 56 No 2, 417-419, 1983

- 33) S.W.J. Lamberts, T. Verleun, R. Oosterom: The interrelationship between the effects of somatostatin and human pancreatic growth hormone releasing factor on growth hormone release by cultured pituitary tumor cells from patients with acromegaly; 1984, J. Clin. Endocr. & Metab. Vol 58 No 2, 250-254
- 34) P. Brazeau, J. Epelbaum, G.S. Tannenbaum, O. Rorstadt, J.B. Martin: Somatostatin: isolation, characterization, distribution and blood determination; Metabolism Vol 27 No 9 Suppl 1 (Sept.) , 1978
- 35) J.S. Gottesmann, J. Mandarino, J.E. Gerich: Somatostatin: its role in health and disease; 1982 Special Topics in Endocr. & Metab. 4:177-243
- 36) R.Hall, M. Snow, M. Scanlon, B. Mora, A. Gomez-Pan: Pituitary effects of somatostatin; Metabolism Vol 27 No 9 Suppl 1 (Sept.), 1978
- 37) A. Gomez-Pan, W. Tunbridge, A. Duns: Hypothalamic hormone interactions in acromegaly; J.Clin.Endocr. 4:455-460, 1975
- 38) P. Brazeau, W.Vale, R. Burgus: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone; Science 179:77-79, 1973
- 39) R. Burgus, R. Brazeau, W. Vale: Isolation and determination of the primary structure of somatostatin (somatotropin release inhibiting factor) of ovine hypothalamic origin; DHEW Publ. 74-612 (NIH), p 144-158, 1973

- 40) H. Bunte, J. Hotz, W. Domschke: Somatostatin:
Klinische und experimentelle Ergebnisse; Münster-
sche Allgemein chirurgische Symposien, 29.Mai 1981
- 41) R. Elde, T. Hökfelt, O. Johannson, M. Schultzberg,
S. Efendić, R. Luft: Cellular localization of
somatostatin; Metabolism Vol 27 No 9 Suppl 1
(Sept.), 1978
- 42) C.M. Fenoglio, D.W. King: Somatostatin: an update;
Human Pathol. Vol 14 No 6, June 1983
- 43) Immuno Nuclear Corporation: Sample preparation
suggestions for radioimmunoassay of neuropeptides,
new plasma protocol for somatostatin; 1979
- 44) T. Hökfelt, A. Ljungdahl, R. Elde: Immunohisto-
chemical analysis of peptide pathways possibly
related to pain and analgesia: encephaline and
substance P; Proc. Natl. Acad. Sci., USA,
74:3081-3086, 1977
- 45) H.E. Calson, J.C. Gillin, P. Gordon, F. Snyder:
Absence of sleep-related growth hormone peaks in
aged normal subjects and in acromegaly; J. Clin.
Endocr. & Metab. 34:1102, 1972
- 46) Z. Laron: Somatomedin, insulin, growth hormone and
growth: a review; Isr. J. Med. Sci. Vol 18, 1982
- 47) R. Guillemin, S.M. Rosenthal, E.A. Schriock, S.L.
Kaplan, M.M. Grumbach: Synthetic human pancreatic
growth hormone releasing factor ($hpGRF_{1-44-NH_2}$)
stimulates growth hormone secretion in normal men;
J. Clin. Endocr. & Metab. Vol 57 No 3, 1983

- 48) F.S. Esch, P. Bohlen, N.C. Ling, W.B. Brazeau, M.O. Thorner, M.J. Cronin, R. Guillemin: Characterization of a 40-residue peptide from a human pancreatic tumor with growth hormone releasing activity; Biochem. Biophys. Res. Commun. 109, 152-158, 1982
- 49) Immuno Nuclear Corporation: Somatostatin by radioimmunoassay; Stillwater, Minnesota, USA, 1982
- 50) B. Vasquez, V. Harris, R.U. Unger: Extraction of somatostatin from human plasma on octadecylsilylsilica; J. Clin. Endocr. & Metab. Vol 56 No 4, 1982
- 51) A. Arimura, G. Lundquist, R. Elde, D.H. Coy, C. Meyers, A.V. Schally: Radioimmunoassay of somatostatin; Metabolism Vol 27 No 9 Suppl 1 (Sept.), 1978
- 52) N. Altszuler: Actions of growth hormone on carbohydrate metabolism; Handbook of Physiology Vol IV Part 2 Ref 1
- 53) Handbook of Physiology, Sect 7 Endocrinology, 4. The Pituitary Gland and its Neuroendocrine Control; P.J. 1974,
- 54) K.von Werder: Wachstumshormone und Prolactin-Sekretion des Menschen; Verlag Urban & Schwarzenberg, 1975
- 55) F. Grosse-Brockhoff: Pathologische Physiologie; 2.Aufl. 1969, Springer Verlag
- 56) W.Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie; 5.Aufl. 1982, Springer Verlag

- 57) A. Labhart: Klinik der inneren Sekretion; Springer Verlag, 1978
- 58) C.H. Li, H. Papkoff: Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands; Science 124:1293-1294, 1956
- 59) C.H. Li, J.S. Dixon: Human pituitary growth hormone XXXII. The primary structure of the hormone: revision; Arch. Biochem. 146 (1971) 233
- 60) U.J. Lewis, R.N.P. Singh, G.F. Tutwiler, M.B. Sigel, E.F. Vanderlaan, W.P. Vanderlaan: Human growth hormone, a complex of proteins; Recent Prog. Horm. Res. 36:477-508, 1980
- 61) L.S. Phillips, R. Vassilopoulou-Sellin: Somatomedins; New Engl. J. Med. Vol 302 No 7, Feb. 1980
- 62) Y.C. Patel, T. Wheatley, C. Ning: Multiple forms of immunoreactive somatostatin: comparison of distribution in neural and nonneural tissues and portal plasma of the rat; Endocrinology 1981, Dec. 109 (6), 1943-9
- 63) Y.C. Patel, T. Wheatley: In vivo and in vitro plasma disappearance and metabolism of somatostatin-28 and somatostatin-14 in the rat; Endocrinology 1983, Jan. 112 (1), 220-5
- 64) Y.C. Patel, T. Wheatley, D. Fitz-Patrick, G. Brock: A sensitive radioimmunoassay for immunoreactive somatostatin in extracted plasma; measurement and characterization of portal and peripheral plasma in the rat; Endocrinology 1980, July, 107 (1), 306-13

- 65) P. Brazeau, R. Guillemin, N. Ling, J. van Wyk, R. Humbel: Inhibition par les somatomédines de la sécrétion de l'hormone de croissance stimulée par le facteur hypothalamique somatocrinine (GRF) ou le peptide de synthèse hpGRF; Endocrinologie, 29 novembre 1982, Série III, 651-654
- 66) H. Abe, M.E. Molitch, J.J. van Wyk, L.E. Underwood: Human growth hormone and somatomedin C suppress the spontaneous release of growth hormone in unanesthetized rats; Endocrinology 1983, Vol.111, No 4, 1319-1324
- 67) G.S. Tannenbaum, H.J. Guyda, B.I. Posner: Insulin-like growth factors: a role in growth hormone negative feedback and body weight regulation via brain; Science 220 : 77-79, 1983

VI.4. Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
BSA	Bovine Serum Albumin
CRF	Corticotropin Releasing Factor
DAK	Doppelantikörper
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
GAR-PPT	Goat Anti Rabbit Precipitating Complex
GH	Growth Hormone
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide
Gn-RH	Gonadotropin Releasing Hormone
GRF	Growth Hormone Releasing Factor
hpGRF	human pancreatic Growth Hormone Releasing Factor
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF	Insulin-like Growth Factor
INC	Immuno Nuclear Corporation

KG	Körpergewicht
KIU	Kallikrein Inhibiting Units
LH	Luteinizing Hormone
LH-RH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MDT	Magen-Darm-Trakt
p.A.	pro Analysis
PIF	Prolactin Inhibiting Factor
PP	Pancreatic Polypeptide
PRL	Prolactin
RIA	Radioimmunoassay
RNA	Ribonucleinsäure
SD	Standard Deviation
SMA, B, C	Somatomedin A, B, C
SRIF	Somatotropin Release Inhibiting Factor (Somatostatin)
t	time
TRH	Tyreotropin Release Inhibiting Hormone
TSH	Thyroidea Stimulating Hormone
Tyr	Tyrosin
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert

VI.5. Nachwort

Die Anregung zu dieser endokrinologischen Arbeit verdanke ich Herrn Dr. Plewe, dem ich darüberhinaus auch für seine Betreuung und Hilfe bei Planung und Durchführung sehr zu Dank verpflichtet bin.

Dem Leiter der Abteilung für Endokrinologie an der Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Herrn Professor Dr. J. Beyer, und dem Laborleiter der oben genannten Klinik, Herrn Dr. Krause, möchte ich für die Bereitstellung von Institutseinrichtungen und -material, sowie für die vielen wertvollen Ratschläge meinen Dank aussprechen.

Vielen Dank auch an die Schwestern, Med. Techn. Assistentinnen und Assistenten, meinen Freund C. Schneider, sowie meinen Vater, Dr. Roman Kurtz, die alle mit zum Gelingen beigetragen haben. Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meiner Frau Ute, die mir viel Verständnis entgegengebracht und mich immer wieder angespornt hat.

VI.6. Lebenslauf

Volker Kurtz, Rammelterweg 13, 6620 Völklingen,

Tel. 06898 / 81915

Am 9.Dezember 1958 wurde ich als Sohn der Realschullehrerin Elfriede Kurtz, geb. Dierstein, und des Dr. Ing. Roman Kurtz in Völklingen / Saar geboren.

Von 1965 bis 1969 besuchte ich die Evangelische Volksschule in Völklingen-Geislautern. Daran schloß sich der Besuch des Staatlichen Realgymnasiums Völklingen an, wo ich im Juni 1978 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Grundwehrdienst als Sanitäter in Zweibrücken konnte ich zum Sommersemester 1980 das Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz aufnehmen.

Im Frühjahr 1985 wechselte ich nach dem 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung zum Praktischen Jahr an das Klinikum der Philipps-Universität Marburg über, wo ich mein Studium im April 1986 mit dem 3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach zwölf Semestern abschloß.

Seit 1.Juli 1986 bin ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung der Klinik der Bundesknappschaft in Püttlingen / Saar tätig.

